Vol. 18 No. 1

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1973

日本不妊学会雑誌

第 18 巻 第 1 号

昭和 48 年 1 月 1 日

―― 目 次 ――

原 著

人工排卵周期における黄体機能の研究……井 上 彬‥ 1

EFFECT OF MESTEROLONE, AN ANDROGEN FOR ORAL ADMINISTRATION, ON MALE STERILITY‥‥Masafumi SHIRAI, 他‥12

ヒト不妊精液の生化学
I. Alkaline phosphatase について……石 部 知 行‥18

人精液中の Prostaglandin 活性と妊孕性との関連性について
第1報 精液所見と Prostaglandin 濃度……河 合 義 雄・他‥22

I. U. D. の避妊機序と頸管粘液中の Prostaglandin 活性について‥‥川 端 徳 衛・他‥27

脱落膜形成機序に関する研究
――第1報――……蜂 屋 祥 一・他‥31

わが教室における昭和41～45年の外来不妊統計……小 畑 義・他‥44

第7回 日本不妊学会北陸支部総会……54

第62回 日本不妊学会関西支部集談会……56

J. Fert. & Ster. 日本不妊学会発行 日不妊会誌

第八回　国際不妊学会
第1回予告

日　　時：　1974年11月3日より9日まで

場　　所：　ブエノスアイレス(アルゼンチン)

会　　長：　Dr. H. J. Pena

事務総長：　Dr. A. Arrighi

その他の詳細は次号にのせます

お問合せは，日本不妊学会事務局迄

総会および学術講演会予告（第1回）

第18回　日本不妊学会総会および学術講演会は，下記の要領にて開催されますので御参加下さい

開催期日　昭利48年10月25日（木）午後　役員会
26日（金）27日（土）総会・学術講演会

開催会場　愛知県勤労会館
名古屋市昭和区鶴舞町43の1　TEL 052（733）1141

学会　シンポジウム（2題予定）
一般演題

演題申込締切　昭和48年7月31日

演題申込資格　本会会員に限る　会員以外の方（共同発表の方も）は演題申込みと同時に昭和48年度会費納入の上，会員となつて下さい　演題申込方法・規定等については次号にてお知らせします

第18回　日本不妊学会総会　会長
愛知医科大学医学部産婦人科学教室
渡辺金三郎

連絡先　名古屋市守山区大字森孝新田字元補11番地
愛知医科大学附属病院産婦人科内
不妊学会総会係
〒463　TEL 052（772）2311（代）

第73回日本外科学会総会のお知らせ

期　日　昭和48年4月1日～3日
会　場　京都市左京区宝池　国立京都国際会議場
会場費　外科学会々員　3,000円
　　その他の学会々員　1,000円

このたびの日本外科学会は外科と関係の深い整形外科，婦人科，泌尿器科，麻酔科との境界領域の問題について合同シンポジウムを計画していますのでぜひご来会頂きますようお誘い申上げます．このような問題についてのシンポジウムは従来あまり論じられていなかったので，きっと大きな反響をもたらすものと信じます．当日会場まで定期バスがあります．このことならびにプログラムの件に関しては日本外科学会雑誌12月号をご覧下さい．

（第　2　会　場）

4月1日午後　整形外科との合同シンポジウム
(1)「脊椎脊髄外科の進歩」
　司会　河郁文一郎　佐野圭司
(2)「最近における骨折治療の実際」
　司会　諸富武文
4月2日午後　婦人科泌尿器科との合同シンポジウム
「骨盤内腫瘍の外科」
1．尿管処理の問題
　司会　高安久雄
2．排尿および性機能障害
　司会　梶谷鐶
3．放射線治療による合併症の処置
　司会　岩井正二
4月3日午前　整形外科，婦人科，泌尿器科，麻酔科との合同パネルディスカッション
「下半身重複外傷の初期治療」
　司会　本多憲児　須藤政彦
麻酔科との合同パネルディスカッション
「ICU（集中治療）の運営と患者の術後管理」
　司会　恩地裕　林四郎

その他の関係事項についてはプログラムをご覧下さい．

社団法人　日本不妊学会総会決議事項

日　　時　　昭和47年10月13日午後1時30分～2時
場　　所　　高知市　高知新聞放送会館
出 席 者　　足高会長以下約1,000名

議　　題

一．役員改選の件
　現在役員一期任期延長の事承認
　但し一部変更がある予定

一．会費徴収本部化の件
　会費徴収本部化承認．年度は48年度より行なう．

一．細則21条，22条変更(会費徴収本部化による)
　旧　第21条，年会費はその年度12月31日までに **支部を経て**法人事務所に 納入するものとする．
　新　第21条，年会費はその年度12月31日までに法人事務所に納入するものとする．
　旧　第22条，会費を納入した会員数1名につき200円を支部運営の経費として支部に**還元**支給する．
　新　第22条，会費を納入した会員数1名につき200円を支部運営の経費として支部に支給する．
　承認

一．次期(48年度)会長および学術講演会開催地について
　会　　長　　渡辺金三郎(愛知医大産婦人科教授)
　事務総長　　八神　喜昭(名市大産婦人科教授)
　時　　期　　秋の予定
　一同承認

一．次々期(49年度)会長および学術講演会開催地について
　北陸支部に決定(詳細はおつて報告)

一．会誌投稿規定改正の件
　雑誌背文字は18巻1号より入れる
　投稿規定(案)一部変更の上承認

一．国際会議残務整理の件
　理事会として林基之教授に依頼する件承認

報 告 事 項

一．46年度収支決算・47年度収支予算の報告(渡辺金三郎理事)

一．第7回国際不妊学会報告(林基之理事)
　組織委員会は昭和47年3月31日で解散したが，プロシーデング約800頁を作製中で昭和48年2月下旬発行予定(アムステルダム Excerpta Medica より)

一．第8回国際不妊学会について
　日　時　1974年11月中旬（1週間の予定）
　開催地　アルゼンチン，ブエノスアイレス(詳細は雑誌掲載)

御　略　歴

明治 32 年 1 月 20 日	生誕
大正 2 年 7 月	東北帝国農科大学畜産学科を卒業
昭和 6 年	台北帝国大学教授
昭和 19 年	南方資源科学研究所実験所長
昭和 29 年 3 月	広島県立農業短期大学学長
	広島大学名誉教授
昭和 44 年	勲二等旭日重光章
昭和 47 年 6 月	逝去

故山根甚信先生をしのぶ

京都大学農学部教授
西　川　義　正

本会名誉会員山根甚信先生には去る昭和47年3月26日，心筋梗塞症で急逝された（行年83歳）。ここに先生をしのんで哀悼の意を表する．

先生の御略歴については先生の御長息鳥取大学農学部山根乙彦教授が記されたものがあるので，これをそのままここに引用させて頂く．

「山根甚信は明治22年1月20日鳥取市湯所町に生れ，鳥取城趾久松山山麓に幼年時代を過した．その後鳥取県立第1中学校（現鳥取県立西高等学校）を経て大正2年7月東北帝国大学農科大学畜産学科を卒業，恩賜賞を受けた．同大学助手時代，恩師橋本佐五郎教授，小倉錞太郎教授，京都帝国大学医学部生理学石川日出鶴丸教授のご指導により，馬の精液と精虫の基礎的研究に着手したがこれが生涯の仕事となつた．大正8年畜産学第3講座を担任し，大正14年畜産学原論研究のため満2年間ドイツへ留学，ひきつづきカイザーウィルヘルム研究所において動物発生実験に必要なミクロテクニックを研究した．昭和6年台北帝国大学教授として赴任，畜産講座を担任した．その間満州，フィリピン，ボルネオ，蘭印，仏印，タイ国および中華民国広東省へ出張，東南アジア熱帯地の畜産並びに家畜の起源に関する研究を続け，理農学部長（昭和11年）熱帯畜産学第1講座担任，台湾総督府農業試験所参与等を歴任した．昭和19年台湾も戦火酣となるに及んで科学研究動員第11研究部長，南方資源科学研究所実験所長を命ぜられた．終戦後台湾大学農学院に留用を受け教授として聘任され，昭和23年12月帰国迄2年半に亘り台湾における畜産学教育に従事した．帰国後広島大学水畜産学部長となり，昭和29年3月停年退職と同時に「畦道に通ずる大学」をモットーとして，広島県立農業短期大学学長に就任，農村青年の養成教育に意をもちいた．

50有余年の研究生活中，ドイツ獣医学雑誌 Tierärztliche Rundschau 編集委員（1929～1935）国際細胞学雑誌「キトロギア」常任委員（1928～1940），太平洋学術会議畜産部会常任委員（第8回マニラ 1953，第9回バンコック1957），国際繁殖学および人工授精学学会常任委員（第3回ケンブリッヂ1956，第4回ハーグ1961）を歴任した．また学術会議派遣日本代表として，イタリー畜産進歩協会第19回国際会議（1951年ミラノ），第3回国際家畜繁殖学および人工授精学会（1956年ケンブリッジ），第2回国際妊不妊学会（1961年ナポリ），第10回太平洋学術会議（1961年ホノルル）に出席した．退職後は単身生活を続けていたが日本畜産学会会員，日本動物学会会員，日本遺伝学会会員，日本不妊学会名誉会員，イタリー畜産進歩協会会員，スペイン獣医畜産学会客員，「家畜繁殖衛生学・繁殖障害および人工授精学」雑誌（グスタフフイッシャー，イェーナ）常任委員，日伊畜産学協会副会長等として多くの良き友の協力により研究を続けた．研究分野は，哺乳動物の精虫生理，家畜の人工授精，哺乳動物卵子の受精機構に始まり家畜育種遺伝学，家畜系統史，家畜生態学，家畜飼養学，畜産資源に関する調査研究，獣医学教育に関する意見書，台湾およびフィリッピンの畜産獣医文献目録等を含めて論文70編，著書7編に及んだ．これらの業績に対し昭和29年広島大学名誉教授，1964年第5回国際家畜繁殖および人工授精学会（トレント）において学術委員会名誉会長の称号を授けられ，昭和44年勲二等旭日重光章を授けられた．

昭和47年6月ミュンヘンにおいて開催予定の国際家畜繁殖学会で講演のため申込み手続きも終え1月以来準備中であつたが3月25日夜半，心臓痛を訴え26日午前4時5分心筋梗塞により83歳の生涯をとじた．朱筆の入つたミュンヘン学会の原稿，蘭印獣医畜産および台湾獣医畜産文献目録の原稿は未完のまま絶筆となつた．」

山根先生のような偉大な科学の先覚者を失つたことは，ひとり日本のみならず世界の畜産学，生物学の分野に大きな損失であつた．昭和47年3月26日に心臓病で急逝されたことを知つたと

きの驚愕は今もつて忘れることができない．私が先生を初めて知つたのは，昭和11年に学窓を出て，千葉の農林省畜産試験場で研究生活に入つた頃である．先生は当時台北帝大の教授であり，年1回春に催される日本畜産学会に出席されていた頃である．当時は文献を通して先生の偉大さを知つておるに過ぎなかつた．それからすでに35年以上の歳月が流れた．私の農林省試験場時代はむしろ間接的に先生から指導を受けていたという方が適切であろう．しかし京大に移つてからここ10数年間は頻繁に先生の門をたたき直接御指導を受けるようになつた．そして師弟の関係というよりも親子の間柄のような面倒をみて頂くこととなつた．それは家畜繁殖関係の国際学会や，日本不妊学会における私の役割から，ことあるごとに先生に相談し，御教示を受け，御支持を頂くこととなつたことである．広島の加茂や藤沢の御私宅を訪ねることもしばしばであつた．そんなときには今は亡き御奥様からも心づくしのお遇しをうけた．先生は後にも記するように世界に先きがけて Reproduction の分野で偉大な数々の業績をあげられ，世界的に著名であつたと同時に，非常な国際人であつた．明治，大正，昭和を生き抜き，海外生活も豊富であつたことなどから，日本の立場を考え，国際感覚をもつように意識的に努力されていたようである．1961年以降先生の後をついで国際家畜繁殖学会の常任理事となつた私には，先生が後楯になつておられることが，どれだけか私の立場を強くしたことであろう．いろいろのことでよく先生を訪ね，御指導をうけた．先生亡きこれからの私は国際場裡での動きの上で一抹の不安をぬぐい去ることができない．先生からは学者や学界人という面で大きな指導をうけるとともに，私的の面でも教わるところが多かつた．先生は非常な愛妻家であり，几帳面で，よく人の面倒をみられる方であつた．藤沢のお宅の居間には飛行機事故で亡くなられたお嬢様とともに，亡き奥様の実物大の写真が並べ掲げられており，いつ訪れた時も仏前に捧げられた線香のにおいのないことはなかつた．また希れにみる記憶力の達者な方であつた．先年（昭和37年）日本の家畜人工授精の50周年を記念して，京大で石川日出鶴丸先生をしのんで座談会を開いたことがあるが（畜産の研究，17巻7号と8号），先生の記憶力の確かなのに当時の平沢学長初め医学，畜産学の元老格の先生方は舌をまいたことであつた．

先生の御業績を示すこの上もない資料が私の手もとにある．それは昭和47年4月15～17日にイタリーミラノで開催の第7回国際畜産学シンポジウムにおいて，開催国であるイタリーの組織委員会は，世界的視野における家畜人工授精や繁殖学に関する研究の先覚者を顕彰するためのスピーチを各々の国の人から行なうことを企画した．日本人の先覚者に対しては私が指名された．もちろんこれらの人の中に山根先生が含まれるが，私としては先生の業績の紹介において，落度や間違いがあつては大変な失礼，失態になると考え，memorial speach 用の資料として山根先生御自身に英文で先生の業績を書いて頂いた．スピーチの持ち時間が限られているために，原文をそのまま紹介するわけにゆかず，先生の原稿をさらに短縮してシンポジウムでスピーチをしたが，ここに先生のオリジナルな原文を記載させて頂く．この文章から先生の偉大な学問的業績がよくくみとられると思う．

Yamane was graduated from the Faculty of Agricuture, Tohoku Imperial University, Sapporo, in 1913 and appointed assistant there. Having been inspired by a treatise, "Ueber die sogenannten Leporiden" written by H. v. Nathusius (1876), he had a day-dream to produce such species hybrids as rabbit×hare and goat×sheep. It was not long before he found himself in the wrong to scheme such experiments without the fundamental knowledge on the reproductive physiology. The chance of attending the lecture on the physiology of rat spermatozoa delivered by Prof. Ishikawa in 1916 have led Yamane to commence the studies on A. I. of the horse under direction of Prof. Ishi-

kawa. Yamane devised to apply a cow's bladder as semencollector for the stallion. First report on the physical and chemical properties of hore semen and physiological relation between the spermatozoa and the surrounding fluids was published in 1921, then supplementarily the hydrogen ion concentration of horse semen (1928) and the velocity of horse spermatozoa in a streaming and non-streaming fluid (1932) were determined. Based upon these results, he prepared a dilutor for horse semen with a composition : 10.00 cc M/10 H_3PO_4+17.2 cc M/10 NoOH+5.5 g glucose+72.8 cc redistilled water.

In 1928 he attempted a long-distance insemination with horse semen by use of the above mentioned dilutor and keeping at 2°C. ; semen samples were sent by train from Sapporo to Hakodate, 286 km apart. Inseminations were done at 20 to 24 hours after collection of semen ; out of 25 mares inseminated only two produced foals. This poor result leads him to test the availability of the carrier-pigeon for the rapidity of semen shipment. It was found that the best pigeon brought the semen home in two hours between two stations, at Niikappu and Sapporo, a direct distance of which being 120 km, and microcinematographical examinations revealed that there was no perceptible difference in motility of the spermatozoa before and after the shipment (1931). In parallel with these experiments he commenced to solve his long-cherished problem of hare-rabbit-hybrids. He first confirmed that in the rabbit the stimulus of copulation is a necessary antecedence for ovulation (1925). Upon this finding, he mated doe-rabbits with a vaso-ligatured buck to induce ovulation, then inseminated with the epidydimal semen of a snow-hare by diluting with 4.0% glucose solution. Immediately or 1 to 5 hours afterwards, these doe-rabbits were mated with a fertile male rabbit. Two out of five doe-rabbits treated produced litters of true rabbits which showed in no respect of the hare (1924 ; cf. Castle : Amer. Nat. vol. 59, 1925). His eyes were then turned to the research on the mechanism of fertilization of mammalian eggs because of easiness of collecting rabbit's eggs by sterile copulation. His research trip to Europe during 1926–1928 favored him to learn Prof. Spemann's technics of microchirurgical operation on amphibian eggs under Prof. O. Mangold at the Kaiser-Wilhelms Institute of Biology, Berlin-Dahlem (1930). On returning to his post, he began A.I. experiments with rabbit's eggs *in vitro* and noticed that the spermatozoa showed a twofold action consisting in dispersing stick follicular cells surrounding the egg and activating the second maturation division of it ; he deduced that the causative agent should be an enzyme of tryptic nature (1930). The substance however was later enunciated to be hyaluronidase by McClean & Rowlands (1942) following discovery of hyaluronic acid.

In spite of interruption due to the War and in post-war period, Yamane continued his researches after repatreation from Taiwan and finally postulated a theory that the proper role of hyaluronidase is its intracellular activity for the meiosis in spermato- and ovogenesis and its extracellular action as spreading factor is rather of secondary significance for fertilization (1956 a, b).

Since 1960 his attention was directed toward the studies on A. I. of the fowl with the aim of promotiong the poultry industry. Many improvements were done in collection of semen by use of a bird-holder and semen-receptacle, in insemination by placing the

semen into the uterus and in preparing a yolk-citrate-glucose dilutor by considering the osmotic shock which are manifested in neck-bending of the spermatozoa (1962, 1963, 1966). Prof. Yamane is a tireless worker in research. Despite of his advanced age, he is still tackling A. I. of the fowl along the motto, "A single insemination weekly or biweekly with regular success."

私としては世界の並みいる研究者の前で，山根先生の御業績につき memorial speach をなしえたことは私の無上の光栄であつた．さらに越えて同年6月6～9日のドイツミュンヘンで開催の第7回国際家畜繁殖並に人工授精学会の人工授精に関する部会の開会冒頭に，山根先生の追悼スピーチをする機会を与えられた．これはこの学会の組織委員会から私にとくに指名されたものである．国際学会の会場で公式に個人につき追悼スピーチを招請されることは稀有なことである．私としては山根先生の学問的業績や人となりにふれるとともに先生がこの学会に出席することを楽しみにして準備しておられたが，もはやこの会場に先生の御姿をみることができないことは痛恨の至りであること，先生を失つたことはひとり日本のみならず世界の学界の損失であることなどをスピーチの中核とした．国際学会でこのような哀悼のスピーチをする機会を与えられたことは山根先生の偉大さと同時に，先生がこの学会に出席することを熱望され，着々準備されているさなかに急逝されたという事情が理解されたことによるものであろう．

先生の晩年に，学界人として最も頻繁にお目にかかり，そしてまた最も多く面倒をみて頂いたのは私であろう．上記のように先生の亡き直後に2回にもわたつて国際学会の席上で先生の追悼スピーチをなしえたゆかりを考え，感慨無量のものがある．

この上は先生の御冥福を祈るとともに，後に続く私らとしては，先生の偉業を恥かしめることのないよう研究に精進するしかないと思う．

CONTENTS

Clinical Investigations on the Luteal Function During Artificially-Induced Ovulatory Cycles ····· *A. Inoue* ····· 1

Effect of Mesterolone, an Androgen for Oral Administration, on Male Sterility ····· *M. Shirai, M. Takeuchi & K. Sasaki* ····· 12

Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. I. Alkaline Phosphatase ····· *T. Ishibe* ····· 18

Prostaglandins in Human Seminal Fluid and their Correlation to Fertility. First Report : Concentration of Prostaglandins in Human Seminal Fluid in Relation to Semen Test ····· *Y. Kawai, N. Kawabata & K. Omi* ····· 22

Relationship Between the Contraceptive Action of I.U.D. and Activity of Prostaglandins in Cerivical Mucus ····· *N. Kawabata, Y. Kawai & K. Omi* ····· 27

Studies on the Mechanism of Decidual Transformation in the Human Endometrium —The fist report— ····· *S. Hachiya, Y. Shiozuka, H. Kinoshita, T. Nakajima & K. Kusuhara* ····· 31

Statistical Analysis on the Sterility in Our Clinic ····· *T. Obata, S. Ishihara, S. Higashiyama, A. Murakami & H. Okada* ····· 44

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

人工排卵周期における黄体機能の研究

Clinical Investigations on the Luteal Function during Artificially-Induced Ovulatory Cycles

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室（指導：飯塚理八教授）
井　上　彬
Akira INOUE

Dep. Obstet. Gynec. School of Med. Keio Univ.
(Leiter: Prof. R. Iizuka)

無排卵周期症および続発性第1度無月経症の不妊患者128症例を対象として，Clomid 50mg を5日間，または Sexovid 400mg を7日間投与して誘発に成功した排卵周期について，Clomid を中心とした黄体機能を，基礎体温表，着床期における卵巣機能動的検査，子宮内膜組織診，および連続測定した血中 LH 値より判定される LH 分泌型より総合的に検討した．

基礎体温表では，高温期日数の短縮を示し，高温期全面積指数も多少の低値を示した．

卵巣機能動的検査では，黄体ホルモン単独分泌不全型であり，その他の型の黄体機能不全型は認められなかつた．

着床期子宮内膜診では，自然排卵周期のものと比較し，50%において間質に比して腺の発育遅延像を認め，Progesterone 分泌不全の像を示した．

血中 LH ピークにおいても，不定多峰性のピークを認め，卵巣機能動的検査の結果と一致をみた．

これら，Clomid による排卵誘発成功周期に認められる黄体機能不全型の特徴の考察より個別的 Clomid＋H.C.G. 療法を提唱した．

緒　言

近来，ヒト排卵の mechanism に関する画期的知見の拡大に呼応して，無排卵症における排卵誘発の領域においても，驚嘆すべき躍進が見られる．Greenblatt, R. B. et al. (1961, 1962) が Antiestrogen の一種である Clomiphene citrate に，ヒト排卵誘発効果が存在することを報告して以来，Clomiphen citrate (Clomid) ならびに Sexovid (F 6066) は第2度無月経を除いた無排卵症婦人に対する優れた排卵誘発剤として，現在，臨床に応用されている．

これらの薬剤を選択投与して，きわめて高い排卵率が得られているが，その反面，妊娠率が必ずしも高率ではなく，さらに，これらの薬剤による妊娠成立例においては，流産に終る傾向も少なからず存在する．換言すれば，人工排卵誘発剤により惹起された卵の受精能，および着床能が，自然のそれと同一であるか否かが，検討されるべき課題として現在留保されている．

無排卵症治療で最も多く使用されている Clomid についても，一部に，排卵後の黄体機能が不良であることを指摘した報告も見られるが，これらも，その病態を詳細に分析したものとは言い難い．それは，一つには，薬剤自体の排卵誘発機序に関する詳細が，多くの基礎的，臨床的研究の集積にもかかわらず，なお完全に解明されていないこと，一つには，黄体機能の臨床的評価が確立されていないという方法論上の難点があることに起因している．

今回，Clomid を中心とした排卵誘発成功周期の黄体機能を，着床期を中心とした卵巣機能動的検査，内膜組織診，および連続測定した血中 LH 値より判定される LH 分泌型などより綜合的に検討した結果，この薬剤による排卵後に認められる黄体機能不全型は，自然排卵後

に識別される黄体機能不全型に比して，その病態生理上，明らかな差異を有するというきわめて興味ある知見を得た．

I. 研究の対象及び方法

1. 研究対象

昭和43年10月から，昭和45年9月までの2年間に，慶応病院産婦人科不妊外来を訪れた無排卵症734例のうち，無排卵周期症(連続3周期以上無排卵の持続)，および続発性第1度無月経症（3カ月以上の無月経ののち，Progesterone 投与により消褪出血が発来したもの）と判定され，Clomid または Sexovid 投与を受けたものは表1に示すごとく347例であったが，このうち精液検査，および卵管疎通性検査で異常を認められず，しかも投与後 follow up をしえた128例を対象とした．

2. 研究方法

Clomid 50 mg/day を5日間，または Sexovid 400 mg/day を7日間投与して排卵誘発に成功した周期に，第1図に示した方法で，着床時期の黄体機能の諸検査を行なつて，着床機能を詳細に検討した．BBT Pattern の検討については，飯塚の分類に従い，面積指数は着床期面積指数（PNI—飯塚）を使用したが，その他の検査法とその判定規準は次のごとくである．

i) 内膜組織診

頸管粘液の逐日的観察および BBT 記録から決められた推定排卵日（0-day）より，6～8日目に子宮底に近い部分よりひとかき診を行ない，得られた内膜組織に H.E. 染色をして，Noyes, R. W. et al. (1950) の日付診断規準に従い，さらに PAS 染色（佐賀）をして参考にした．

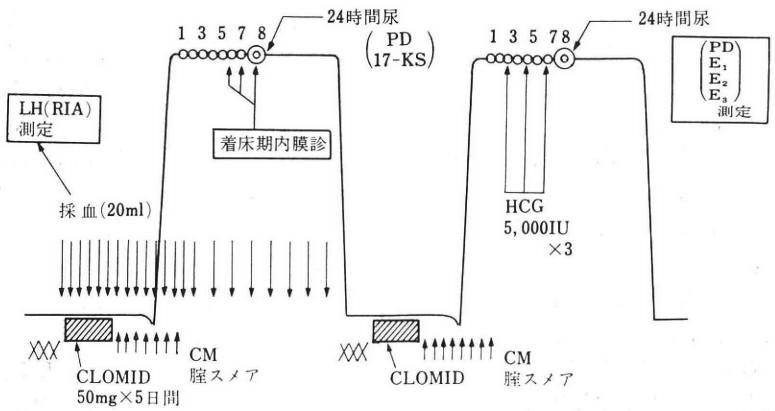
ii) 卵巣機能の動的検査

動的機能検査は Jayle, M. E. (1961, 1962, 1969) の方法に従つた．すなわち，高温2日目より隔日3回，HCG 各々5000 i.u. を投与し，翌日の24時間の尿中 Pregnanediol, Estrogen 各分画を，それぞれ Klopper 神戸川変法および Brown 神戸川変法（D法）に従つて測定した．

ステロイド測定値よりの卵巣動的機能の判定規準は，測定法を異にする Jayle, M. F. のそれと異にするので，着床機能に関連して作製した棄却楕円，着床成立周

第1表 研究対象を抽出した無排卵婦人に対する排卵誘発成績

排卵誘発剤	対象	投与例	排卵率		妊娠例（流産）	妊娠率	流産率
			症例別	周期別			
SEXOVID	無排卵周期症	61	59.0%	40.7% 53/131	37(4)	8.5%	10.8%
	無月経第1度	120	46.7%	22.6% 55/243			
CLOMID	無排卵周期症	54	81.0%	75.0% 63/84	38(6)	12.0%	15.8%
	無月経第1度	112	76.8%	50.8% 118/232			



第1図 クロミッドによる排卵周期の着床機能判定のための研究方式

第 2 表　卵巣動的検査に於ける反応型判定規準

反応型の種類	尿中(24時間尿)ステロイド値	
	Pregnanediol	Total Estrogens
正常反応型	5 mg 以上	35μg 以上
卵胞ホルモン分泌不全型	5 mg 以上	35μg 以下
黄体ホルモン分泌不全型	5 mg 以下	35μg 以上
全黄体機能不全型	5 mg 以下	35μg 以下

期に実施した動的検査の結果などの検討より導入された教室の己斐 (1969) の規準に基づいた．すなわち，第 2 表のごとく，Pregnanediol (以下 Pd と略す)，total Estrogens (以下 Est と略す) については，それぞれ 5 mg/24hours, 35γ/24hours を正常の下限とし，正常反応型，黄体ホルモン単独分泌不全型，卵胞ホルモン単独分泌不全型，全黄体機能不全型を識別した．

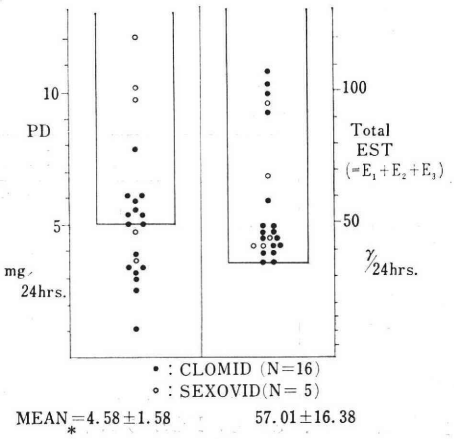
iii) 血中 LH 測定法

月経または消褪出血終了後より，連日採血し，血清中の LH を I^{131} を用いた Radioimmunoassay によつて測定し，排卵前後の LH peak の pattern を観察した．

II. 研究成績

1. 卵巣動的検査

Clomid による排卵誘発成功周期16例，Sexovid による排卵誘発成功周期 5 例に行なつた HCG テストの結果は，第 2 図に示すごとくである．Clomid では16例中 9



* 排泄値平均値は CLOMID 16 例について算定したもの

第 2 図　人工排卵誘発周期の動的検査

例，Sexovid では 5 例中 2 例に黄体内分泌機能は正常であつたが，Clomid で 7 例 (43.8%)，Sexovid では 2 例 (40%) にそれぞれ，黄体ホルモン単独分泌不全型が認められ，その他の異常反応型は認められなかつた．

Clomid 排卵例の HCG テストにおける両卵巣ステロイドの尿中排泄値は，Pd. については 4.58±1.58mg/24hours, Est. については57.01±10.38γ/24hours (いずれも N=16) を示した．

2. 着床期内膜診

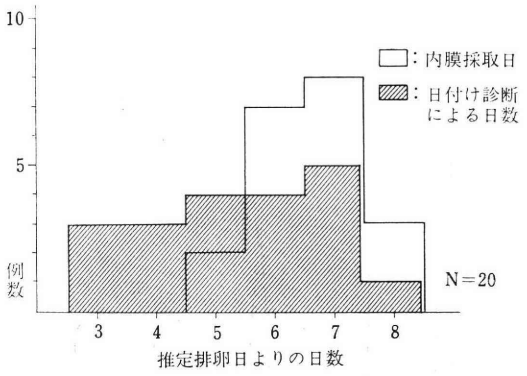
Clomid による排卵成立周期20例，Sexovid によるもの 6 例について，推定排卵日より 5～8 日目に採取した内膜組織標本の日付け診断を行ない，その分布を動的検査の反応型と関連して示したのが第 3 表である．日付け診断では±2 日以上のずれを不一致として判定した．こ

第 3 表　人工排卵周期の着床期内膜診

排卵誘発剤	例数	内膜日付診断	動的検査反応型		
			正常反応	黄体ホルモン分泌不全型	動的検査未実施
クロミッド	20	一致	4	0	5
		遅延	3	6	1
		促進	1	0	5
セクソビッド	6	一致	3	1	2
		遅延	0	0	0
		促進	0	0	0

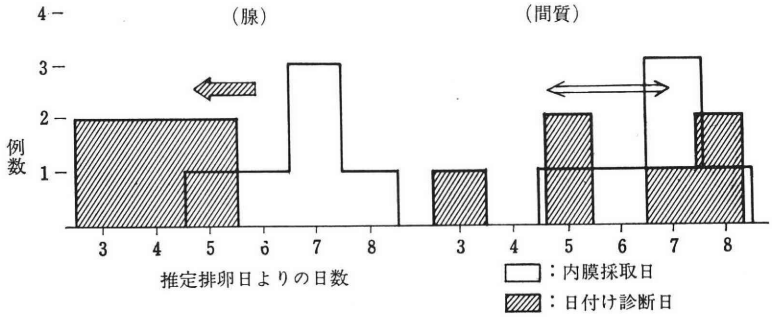
のうち Clomid によるもの 1 例は当該周期にそのまま妊娠成立したが，採取日 7 日目に対し，内診の日付け診断上は腺では遅延像を示し，間質においては促進像を示していた．

Clomid による排卵成立周期の着床期内膜の日付け診断の分布を，標本採取日との関連で示したのが第 3 図である．図に示すように，内膜の日付け診の分布は，採取



第 3 図　クロミッド排卵例の着床期内膜日付け診断

日の分布に比し左方，すなわち，遅延傾向を示した (20 例中10例)．Clomid 服用の着床期内膜診で 50 %に遅延型を示したことは，自然排卵例の着床期内膜診の異常型



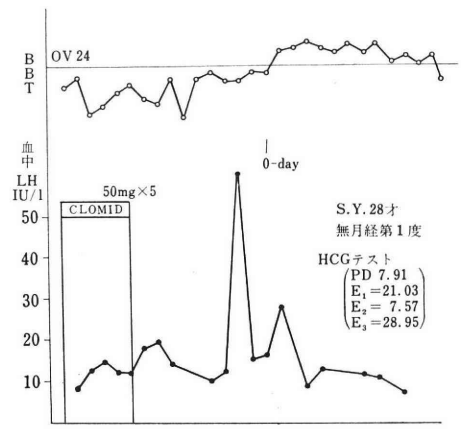
第 4 図　クロミッド服用黄体ホルモン分泌不全型の内膜診
（遅延型内膜の日付け診断日数の分布）

に比して，頻度，種類のいずれについても，極めて特徴ある所見である．

Clomid 投与周期に排卵成功した症例での内膜診で，遅延型を示し，なお動的検査で黄体ホルモン単独分泌不全型であつたもの 6 例について，腺と間質それぞれの日付け診断の分布を第 4 図に示した．腺の遅延傾向に比し，間質は一定の傾向を示さず，腺と間質のアンバランスが認められた．これら着床期内膜診異常群に共通して見られる組織学上の特徴は，① 全体として atypical な像を示し，②特に，腺の遅延を示すものが多く，③組織所見の印象としては，Estrogen 過剰の上に，Progesterone 効果不良のごとき像を呈することであつた．

3．高温期 B.B.T pattern の検討

Clomid, Sexovid, および P.M.S.+H.C.G. によつて排卵した周期の高温期 B.B.T. パターンを飯塚の分類に従つて観察した（第 4 表）．それによれば，Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，型の分布率が高く，B.B.T. 上の高温期日数の平均値は，Sexovid 10.16±1.12日，Clomid 10.9±2.05日，P.M.S.+H.C.G. 9.88±1.22日で，正常群のそれに比し短縮の傾向を示した．さらに，Clomid 排卵例95周期で



第 5 図　クロミッド排卵例，HCG テスト正常反応型の Plasma LH の動態

第 4 表　人工排卵周期における高温期 BBT パターンの分布型

	Ⅰ型	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ
SEXOVID	9	12	12	19	18	4
CLOMID	7	9	20	17	42	0
PMS-HCG	2	1	6	5	11	1

算定した PLI（高温期全面積指数—五十嵐）の平均値は 96.1，P.N.I.（着床期面積指数—飯塚）の平均値 51.1 で，正常高温期 B.B.T. 300例を対照とした平均値111.3および63.8に比較して多少の低値を示した．

4．血中 LH 値の連続測定

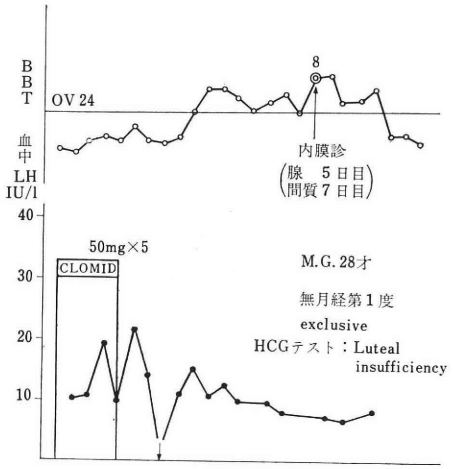
Clomid 投与22例について服用前より連日血中 LH を前述の Radioimmunoassay（以下 R.I.A. と略す）により，27周期を測定し，詳細な検討により，排卵期の peak を評価し得たと考えられる 11 例の動態を第 5 表に示した．

第 5 表　クロミッド排卵周期の血中ＬＨの動態と HCG テスト

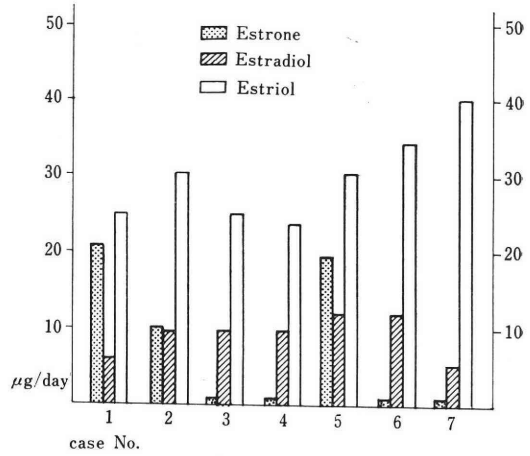
LH 分泌パターン	例数	動的検査反応型	
		正常反応	黄体ホルモン分泌不全型
排卵期周辺の明確なピーク	9	5	4
不定多峰性ピーク	2	0	2

大部分は第 6 図に示すように，排卵期に明確な一峰性の peak を示した．しかし，HCG テストで黄体ホルモン単独分泌不全型に属する 6 例中 2 例に第 7 図に見られる不定型多峰性の peak が認められた．

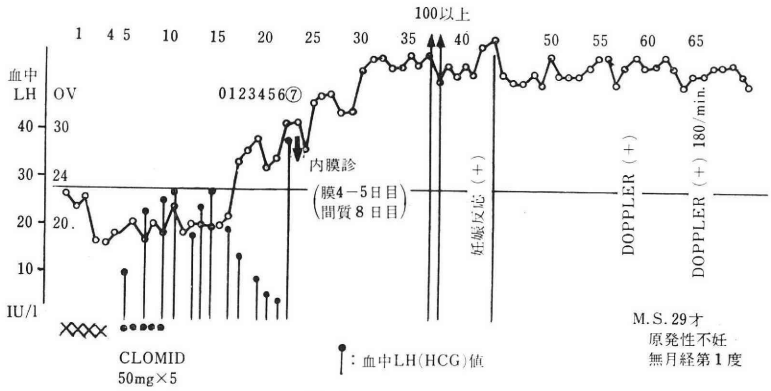
LH 測定周期に 2 例が妊娠成立したが，そのうち 1 例は（第 8 図）不定型多峰性の peak が認められたもので，着床期内膜診は腺の遅延傾向が著明であつた．なお，本症例は妊娠11週で自然流産した．



第6図　クロミッド服用排卵周期における血中 LH 不定多峰性ピークの1例



第8図　動的検査時の尿中 Estrogen 分画値（クロミッド排卵周期黄体ホルモン分泌不全型における）



第7図　クロミッド妊娠周期の血中 LH 動態と内膜診

III. 考　案

自然排卵後の黄体機能不全型と，Clomid 排卵後の黄体機能不全型とが如何なる差異を有するかの検討は，この薬剤の排卵効果をより有効に妊娠分娩に結びつけるような臨床対策を講ずる点，および，依然として不明であるこの薬剤の作用機序を解明する手掛りの一助となす意味からも極めて重要と考えられる．以下，研究結果をさらに検討，考察してみる．

1．卵巣動的検査について

当教室で1969年5月より1970年10月までに不妊外来を訪れた正常成熟婦人の中から厳密に選択した対象192名に対して施行した動的検査の反応型別の分布を第6表に示した．

表に見られるごとく，正常成熟婦人群で検出される反応異常型は，黄体ホルモン分泌不全型(28.6%)，卵胞ホルモン分泌不全型(62.9%)，全黄体機能不全型(9.5%)

第6表　動的検査反応型の分布

対　象	症例数	正常反応	黄体ホルモン分泌不全型	卵胞ホルモン分泌不全型	全黄体機能不全型
正常婦人群	102	60	12	26	4
黄体機能不全の疑い	90	10	26	22	32

と各型が認められ，また，黄体機能不全の疑いをもたれた群（B.B.T.，高温相内膜診，尿中 Pd. 値により判定）の異常反応型も，それぞれ80例中，26例，22例，32例，と各型に分布し，その分布に有意の差はなかつた．

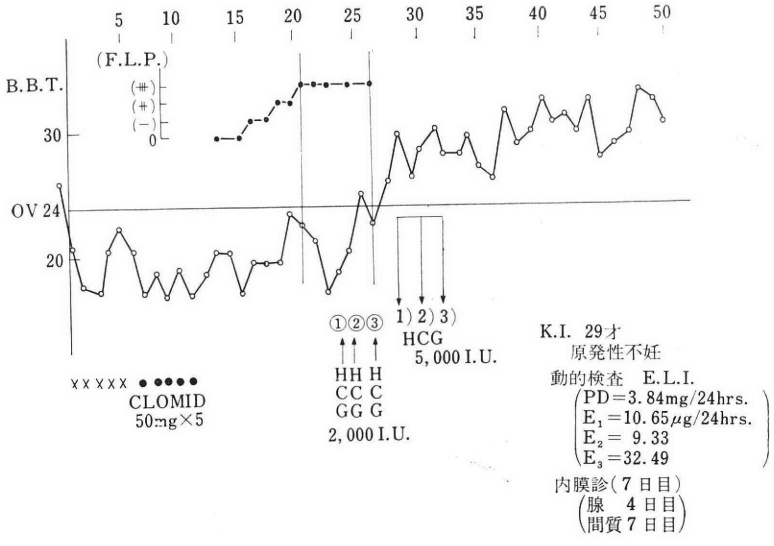
Clomid 投与周期の排卵成功例にみられる黄体不全型がすべて黄体ホルモン単独分泌不全型であり，他の異常反応型が見られなかつたことは，正常成熟婦人群の HCG テスト反応型の分布と対比すれば，極めて特異的

な所見といえる．Clomid 投与周期の排卵例に見られる黄体機能の不良型はすべて黄体ホルモン分泌の不良に基づくものであり，HCG 負荷による卵胞ホルモン分泌機能は良好であることを示している．

これらのことは，HCG テストにおける尿中ステロイドの排泄値についても同様であり，その平均値は Pd. 4.58 mg/24hours, Est. 57.0 γ/24hours であり，当教室で229名に行なった HCG テスト反応別の尿中ステロイドの排泄平均値のうち，正常反応型における Pd. 8.88, Est. 54.80, あるいは黄体ホルモン単独分泌不全型における Pd. 2.54, Est. 52.55, と比較してみると，Clomid 服用排卵例の HCG テストの結果は正常，異常を含めた全体として考察しても Pd. 値が低く，それに比して卵胞ホルモン分泌機能が良く保たれていることが分る．

Clomid 排卵例における投与後尿中 estrogen 値の変動については，この薬剤の作用機序解明のためにとくに尿中 F.S.H., L.H. との時相的関連に注目してすでに多くの研究者により報告されている．本剤の投与対象として適当なものは，内因性 estrogen 分泌が比較的良好に保たれているものに限るという点では諸家の一致するところであるが，Clomid 投与後の内分泌動態の詳細については報告者により見解の異なる点も見られる．本剤の作用機序に関して，その Primary site が間脳，下垂体であるという説と，卵巣であるという説に現在でも見解が分れているゆえんである．Clomid 服用後に estrogen が増加を示すことは，その増加が Gonadotropin 増加に先行するか，もしくは，続発するかの差はあるにせよ，大部分の報告が等しく指摘するところであるが，そのestrogen の増加が排卵時のピークを示すものか，あるいは，著者がここで検討の対象としている排卵後の時点までも続行して分泌増加が起こるものであるかを明確に知りうる研究は少ない．このためには周期を通じての連続的ホルモン測定が必要となるからである．Greenblatt, R. B. (1966)，小林(拓) (1967) などの連続測定の結果では，排卵時および，それに続いての estrone を中心とした著明な分泌増加を認めている．Clomid 服用後の著明な estrogen 増加が特に estradiol., estrone の増加であることは，Paulsen, C. A. et al. (1963), Smith, O. W. et al. (1963), Riley, G. M. et al. (1964), Lorain, J. et al, (1965, 1966), Greenblatt, R. B. (1966), 小林(拓), 藤井他(1967), 松本他(1970), 佐竹 (1970) らが指摘している．

動的検査においては，当該卵巣を排卵直後に H.C.G. で刺激することになるので，この estrogen 分画別に特徴的分泌増加がそのままの型で保たれるのかどうかは興味ある点であり，動的検査で黄体ホルモン分泌不全型を呈した7例の検査時の尿中 estrogens 各分画値を示したのが第9図である．図に示されるごとく estrone 分画が比較的高く，したがって特徴的な Clomid による排卵時estrogen 分画の増加の影響を保つものは2例であった．残り5例中の4例は Estriol が高値を示し，通常の着床期 estrogens 分画比を示した．Clomid 投与後の尿中 estrone の増加は卵巣における estrogens の代謝の異常，とくに estriol への転換が抑制されるために起こるとする見解があるが，事実，Smith, O. W. (1963, 1966) は卵巣でアイソトープをラベルした in vitro の実験からこの点を強調し，佐竹 (1970) は子宮内膜での



第9図　個別的 Clomid+HCG療法妊娠の1例

C^{14} をラベルした in vitro の実験で同様のことを観察している.

以上の本剤投与後の estrogens の増加は静的検査において認められるのはいうまでもなく estrogen 分泌動態は自然排卵例においても，その絶対値には個人別，周期差が著しいという性質上この増加の度合を量的に表現することは困難であつても，Clomid 投与後の estrogen 分泌が排卵時，あるいは排卵後も良好に保たれることは間違いないと思える．静的検査におけるこの特徴が動的検査において認められる卵巣の estrogen 分泌機能と必ずしも平衡するとは限らないが，本研究で識別される H.C.G. テスト異常反応型がすべて黄体ホルモン単独分泌不全型であり，estrogen 分泌機能は良好に保たれているという結果が得られたことは，Clomid 排卵周期の特性を指摘するものとして興味深い.

2. 着床期内膜診について

受精卵の着床能を判定する際に，子宮内膜の分泌性変化の適不適を観察する内膜診が重要であるが，採取の時期を着床期に限定したのはこの時期の内膜診が他の時期に比較して最も異常型の出現頻度が高いという理由のみでなく，卵巣と target との関連を critical に検討するには両者の機能を同一時相で認識することが必要であるためで，卵巣動的検査と同一の時点である着床期内膜診こそ，この目的にかなうと考察したのである.

Clomid 投与排卵成立周期の内膜診についての報告は少数ながら見られ，Novak, E. R. (1967) は分泌性変化について間質に比し腺発育の遅延傾向があると指摘し，Wall, J. A. et al. (1965), Mastbloom, J. L. (1967), らも Clomid 服用後の不規則な内膜像を報告している．しかし，これらの報告は当該卵巣の黄体機能との関連について厳密に検討されたものではなく，また，異常内膜出現の頻度について述べたものではない.

本研究では clomid 投与による排卵周期の着床期内膜診日付け診の結果は腺の発育遅延傾向を示すものが50%に認められた．対照となるべき着床期内膜診の日付け診断日の分布として当教室不妊外来で1969年度に at random に選んだ不妊婦人77名について行なつたものを第10図に示した．着床期に限定して行なう内膜診の異常型の出現頻度についての報告は比較的少ないが，この図に示した異常型の分布は，Noyes, R. W. (1935), Kalant, N. et al. (1956), 杉本他 (1968), などの報告と程度の差異こそあるが，ほぼその傾向に一致を見る．この図と第3図とを比較すると，Clomid 排卵誘発周期の着床期内膜不全型が自然排卵のそれと著しく相異していることが明らかである.

Clomid の作用機点として，卵巣 Primary site 説を支持する報告の中には卵巣における estrogen 代謝の異常を強調しているが，これは排卵直前，さらに，おそらく排卵直後にも続くと思われる estrogen 分泌の質と量との変化が着床期内膜で認められる atypical な組織像の一因をなしていると推測される．この機序の詳細な解明には，今後，内膜における生化学的分析の集積が必要とされよう.

一部の報告に Jacobson, A. et al. (1968), Whitelaw, M. J. (1970), などのごとく，B.B.T. の高温上昇を見ても分泌期内膜診で非分泌期像を呈する，いわゆる非破裂卵胞の thecaluteinization に基づく Pseudovulation の存在を認めたというものがあるが，著者の今回の着床期内膜診では観察されなかつた.

以上の target における特徴的変化から考察すれば，Clomid による排卵周期に起こり得る不全は腺の遅延，腺と間質のアンバランスであるから，臨床対策としては腺発育に有効な Progesterne, または Gestagen, あるいは H.C.G. 投与が望ましい.

3. 連続的血中 LH 測定結果について

本研究において，Clomid 排卵成功周期の Serum-LH 値を連続測定して分泌 pattern を追跡したのは，① 排卵後の黄体を中心とした卵巣機能を規定するとは断言できないまでも，これらと何らかの密接な関連を有すると推定される排卵周辺の LH ピークと卵巣（黄体）機能不全型との関係を検討する目的と，② Clomid 自体の排卵誘発機構の解明上に重要な争点となっている服用後の LH 値の増減を連続的に follow up する目的，と二重の意味であつた.

着床に関与する重要な因子に対しての臨床研究においては，従来，黄体と内膜との2者の相関についてのみ論ぜられて来たが，内膜ないし黄体を中心とした卵巣の機能不全をもたらす背景を形成しうる中枢との関連については，方法論上の困難もあり，ほとんど触れられていない.

著者は幸いにも，教室で最近慣用している R.I.A. によつて黄体機能不全型の LH 値を少数であるが連続測定することができた．ここで使用した R.I.A. の方法により得られた LH 測定の絶対値を単一に取りあげて比較検討に用いるのは，現在における R.I.A. 自体の測定感度，その他の方法論的問題を考慮すると危険のそしりはまぬがれぬが，同一個体を連続測定して，その動態を評価する目的には，この方法は十分に有効であると考えられる.

動的検査でその卵巣の黄体機能のうち，Progesterone 分泌能が不全であると判定され，着床期内膜診によつて腺の遅延像が認められた個体6例のうち，3例に LH 分

泌で不定多峰性のピークが認められたことは，以上の点から極めて示唆的な事実と考察される．

LH 分泌の不定分泌ピークは Clomid に特有なものではないかという疑問があるが，当教室で飯塚他（1970）が自然排卵の周期において黄体機能不全型を示すものに，同様の R.I.A. による血中 LH 値測定を行ない，黄体ホルモン分泌不全型7例中2例，卵胞ホルモン分泌不全型4例中1例，全黄体ホルモン分泌不全型に6例中2例，すなわち，動的検査における異常反応型において，17例中5例に本研究に認められたと同様の LH の不定多峰性ピークを観察し，正常反応型では17例中1例にすぎなかつたことから，この不定分泌パターンは黄体機能不全型と何らかの関連をもつものではないかと推定されており，後述するごとく Clomid で見られる2峰性の LH ピークは，第1のピークが Clomid 服用中にみられる低いピークであつて，ここで認められる排卵周辺の LH ピークの不定型が卵巣（黄体）機能不全と関連があるのではないかと推測される．

これまで排卵期の LH ピークについて，Bioassay，Immunoassay，によつて排卵期において尿中のそれが著明な一過性のピークを示すことは各報告者によつて一致した意見として報告されてきている．さらに，最近の R.I.A. の進歩により尿および血中の値を連続的に測定し得るようになつたが，これによつても排卵期に一致する明確なピークを示すことが報告されている．したがつて，ここで得られた LH ピークの不定型は従来の所見で観察されなかつたものであり，しかも，これまで動的検査あるいは target との関連から LH 分泌動態が検討されたことはなかつたので，この点に関しては，さらに今後の詳細な検討が必要と考えられる．

Clomid の作用機序に関連して，本剤服用後のF.S.H，LH の動態が盛んに論議されている．初期には，LH 分泌を促進する点に注目して HCG との関連から作用の強弱が論じられたこともあつたが，これまでに行なわれた報告では，Clomid 服用後 LH のみが増加するというものは小林他（1966），五十嵐（1967），などで比較的少なく，Riley, G. M. et al.（1964），Dickey, P. D. et al.（1965），関他（1966），植田他（1966），など多くは FSH ついで LH 分泌増加を認めている．排卵機序との関連で Gonadotropin 増減を測定するのであれば，それぞれの増加の時期的差異が問題であつて，一定の時点を定めて両者の値を比較するだけでは必ずしも正確な機序を判断できず，各報告者により成績が微妙に相異した事情もここにあると考察される．

この点 R.I.A. によつて血中，尿中の FSH，LH の連続測定が容易になつたことは方法論上きわめて意義のあることで，Jacobson, A. et al.（1968）は R.I.A. によつて Clomid 服用後 FSH および LH が増量し，その後に排卵成功例では排卵期ピークを示すと報告している．著者の成績をこれと比較すると，図示した症例でも分るように，本服用後 LH は増加するが著明なピークを示すものと，必ずしもピークを示さないものとがあり，排卵期周辺では黄体機能不全型のあるものを除きすべて一峰性の著明なピークを形成した．なお，この際の2峰性のピークも排卵期のものは Clomid 服用後の小ピークとは明らかにピークの大きさで区別があつた．

黄体機能不全型の示す排卵期ピーク不定型に関連して，このシリーズで Clomid 投与例の中で臨床的に興味ある症例，所見を認めた．一つは服用後数日より頸管粘液結晶形成が進み，(卅)の状態のまま変化せず排卵に至らない周期を繰返した個体で，Kistner, R. W.（1966）の報告したごとく H.C. G. 2000I.U. 投与を数回試み排卵に至つた症例が4例あり，もう一つは不定型ピーク，黄体機能不全型の症例の一つで，意識的に頸管粘液結晶形成（卅）になつてから直ちに HCG 2000 I.U.×2回の投与にて排卵し，排卵後 HCG 5000I.U.×3回にて妊娠成立を見たことである．

著者の行なつた卵巣機能に関する Clomid 服用排卵成功周期の連続測定はまだ多い症例数とはいえず，この事実から早急に結論を出すのは危険であるが，黄体機能不全型と中枢との関連，Clomid 排卵後の黄体機能不全における HCG 投与の意義については，今後詳細な解明のための問題提起としての意義はあると考察される．

Clomid 服用後，排卵不成功であるが頸管粘液結晶形成は（卅）に達して，そのまま不変である症例がまれでなく存在すること，および，Clomid を服用後の血中 LH 小ピークは排卵期の明確なピークと区別されるという特有の血中 LH 動態，Clomid 排卵期の半数近くに卵巣動的検査異常反応型が認められ，target の着床期所見に腺と間質との跛行，とくに腺の遅延が著明であること，などに留意して著者は1969年4月から，Clomid 50mg×5日間服用3周期で排卵せぬが頸管粘液結晶形成が（卅）となつたもの，または，排卵3周で妊娠せず着床期内膜診で腺と間質の跛行が認められたもので同じく頸管粘液結晶形成が（卅）となつたもの，に限定して（卅）となつたら直ちに排卵するまで HCG 2000I.U. 投与を続け，排卵後すぐに HCG 5000 I.U. を隔日3回投与する個別的 Clomid+H.C.G. 療法を施行した．Clomid 単独の投与を行なつた1969年2月までの対象57例と，1969年4月より始めた個別的 Clomid+H.C.G. 療法と単独療法による75例の成績を比較したのが第7表である．対象の反応により個別的 Clomid+H.C.G. 療法

第7表　クロミッド療法の比較

	例数	周期数	排卵率	妊娠率	流産率
Clomid	57	192	71.9%	8.5%	14.3%
Clomid 単独または，個別的 Clomid＋HCG.	75	194	74.9%	15.9%	13.3%

を加えた群の妊娠率は良いが，この成績のみでの判断はできないのは勿論であるが，今後もこの療法について臨床的検討を加え続行したい．

最後に，Clomid の妊娠率，流産率，排卵率についての報告は多いが，報告者によつてかなりの差異が認められる．これは対象の選択，投与例数の多少，判定規準によるものと考えられる．Whitelaw, M. J. et al. (1970) は203例の follow up から18.5%という高率の流産を指摘しており，また，Clomid が直接に卵巣の間質または夾膜細胞に作用して短期間内にルテイン細胞に変化させる可能性から，本剤服用後にみられる不定高温相の存在を指摘し，Clomid 服用による排卵の判定を B.B.T. のみに依る危険性を指摘している．Clomid 服用後に黄体機能不全があることを指摘した Mastbroom, J. L. (1969), Kuppermann, H. S. et al. (1966), Jones, G. S. et al. (1965), Swyer, G.I.M. (1963) なども同じく B. B.T. 高温相の不定性を強調し，とくに Roy, S. et al. (1963) が Clomid で起きた卵巣のう腫の中に高濃度の Progesterone やその代謝産物を認めたことを強調の根拠としている．しかしこれらの報告では Clomid 排卵周期の黄体能機不全の起こる頻度，病態生理についての解析はほとんどなされていない．その意味から本研究で討論した各項目は，Clomid による排卵までに起こる黄体機能不全型の特徴に関して，興味深い所見であつたと考察される．

結　論

慶応病院産婦人科ホルモン外来における無排卵婦人のうち，厳定した対象に Clomid または Sexovid 投与を行なつて排卵した症例128名の研究を対象とし，着床期における卵巣機能を，着床期内膜診，動的黄体機能検査，R.I.A. による連続血中 LH の測定，の結果から検討した．

1) Clomid 排卵周期での動的黄体機能検査では43.8%に異常反応型を認め，これらは自然排卵におけるものと異なり，すべて黄体ホルモン分泌機能不全型であつた．

2) Clomid 排卵周期の着床期内膜診では，自然排卵周期の日付け診断に較べて，50%に腺の遅延型が認められ，異常型の分布も著しい差を示した．これらの腺の遅延は動的検査の黄体ホルモン分泌不全型と強い相関を示し，このような異常型の組織学的特徴は，腺と間質の跛行，全体として非典型的で estrogen 過剰の上に Progesterone 分泌不全の像を示した．

3) 血中 LH ピークは11例中2例に不定多峰性のピークを認め，動的検査の黄体ホルモン分泌不全型と相関を示した．

4) 以上の結果を検討して，Clomid 服用排卵後に認められることのある黄体機能不全型の特徴を，とくにその病態生理の一面に触れて考察し，臨床的対策としての個別的 Clomid＋H.C.G. 療法を提唱した．

5) Clomid 排卵周期の血清中 LH の動態から，本剤の作用機序に関し考按を加えた．

謝　辞

稿を終るにあたり，恩師野嶽教授，飯塚教授の御指導，御校閲を深謝し，御指導，御鞭撻を頂いた己斐秀豊博士に鳴謝す．また，浜田宏博士，仁科進博士，斉藤薫博士，小林俊文博士ほか，ホルモン外来の諸兄姉の御援助を感謝する．病理組織についての影山圭三教授の御指導を鳴謝する．

本論文の要旨は第42回内分泌学会総会，ならびに，昭和46年度宿題報告「着床の研究」(飯塚)において発表した．

文　献

1) Greenblatt, R. B. et al.: J.A.M.A. 178 : 10, 1961.
2) Greenblatt, R. B. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec. 84 : 900, 1962.
3) Noyes, R. W. et al.: Fertil. & Steril., 1 : 34, 1950.
4) 佐賀正彦：産婦の世界，19 : 865, 1967.
5) Jayle, M. F. et al.: Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Iung. fr., 13 : 4, 594, 1961.
6) Jayle, M. F. et al.: Clinical Chem. Acta, 7 : 332, 1962.
7) Jayle, M. F.: Europ. Rev. Endocri., Suppl. 2, part 2, 337, Pergamon Press, 1969.
8) 神戸川明：ホと臨，8 : 964, 1960.
9) 神戸川明：内分泌と代謝，3 : 213, 1962.
10) 己斐秀豊：昭和45年度日産婦臨床大会(広島), 1969.
11) 斉藤　薫：慶応医学，47 : 281, 1970.
12) 斉藤　薫：第43回日本内分泌学会総会，1970.
13) 白井英一郎・他：産婦の実際，16 : 839, 1967.
14) 松本清一・他：日産婦誌，18 : 1120, 1966.
15) Loraine, J. A. et al.: J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth, 73 : 766, 1966.

16) Kistner, R. W.: Fertil. & Steril., 17 : 569, 1966.
17) Smith, O. W. et al.: J.A.M.A., 184 : 878, 1963.
18) Harkness, R. A. et al.: J. Endocri., 31 : 53, 1964.
19) Pildes, R. B.: Am. J. Obstet. Gynec., 9 : 466, 1965.
20) Evans, J. N. et al.: Am. J. Obstet. Gynec., 89 : 97, 1964.
21) Dickey, P. P. et al.: Fertil., & Steril., 16 : 485, 1965.
22) Roy, S. et al.: Fertil. & Steril., 15 : 310, 1964.
23) 植田安雄・他：日産婦誌，18 : 555, 1966.
24) 五十嵐正雄：第19回日産婦総会宿題報告，p 192, 1967.
25) 関 光倫・他：産婦治療，17 : 206, 1968.
26) 小林拓郎：第20回日産婦総会特別講演要旨，p 227, 1968.
27) Greenblatt, R. B.: In Ovulation, J. B. Lippincott Company, p 139, 1966.
28) 松本清一・他：日産婦誌，22 : 1032, 1970.
29) 藤井久四郎・他：最近医学，22 : 1, 1967.
30) Riley, G. M. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec., 1964.
31) Paulsen, C. A. et al.: 44th Mtg. Endocr., Soc. Chicago (III.) p 6, 1962.
32) Smith, O. W.: Am. J. Obstet. & Gynec., 94 : 440, 1966.
33) 佐竹 実：第18回日産婦北日本連合地方部会特別講演要旨，1970.
34) Novak, E. R.: In Gynecologic & obstetric pathology, p 123, 1967.
35) Mastboom, J. L. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec., 103 : 165, 1969.
36) Wall, J. A. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec., 93, 842, 1965.
37) Kalant, N. et al.: Fertil. & Steril., 7 : 57, 1956.
38) Noyes, R. W. et al.: Fertil. & Steril., 4 : 504, 1953.
39) 杉本 修・他：産婦治療，16 : 32, 1968.
40) Jacobson, A. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec., 101, 1025, 1968.
41) Whitelaw, M. J. et al.: Am. J. Obstet. & Gynec., 101 : 865, 1970.
42) McArthur, J. W. et al.: J. Clin. Endocr., 18 : 1186, 1958.
43) Fukushima, M. et al.: J. Clin. Endocr., 24 : 205, 1964.
44) Gemzell, C. et al.: Acta Endocr., 39 : 539, 1962.
45) Taymor, M. L. et al.: Acta Endocr., 37 : 445, 1962.
46) Goss, D. A.: Endocr., 74 : 83, 1964.
47) Gemzell, C. A. et al.: Acta Endocr., Kbh., 35 : 261, 1960.
48) 磯島晋三：産婦世界，20 : 63, 1968.
49) 谷沢 修：第22回日産婦総会招請講演(大阪)，29, 1970.
50) Harris, G. W.: Am. J. Obstet. & Gynec., 105 : 659, 1969.
51) Taymor, M. L. et al.: Fertil. & Steril., 21 : 119, 1970.
52) 石塚直隆・他：ホと臨，18 : 69, 1970.
53) 小林 隆・他：最近医学，21 : 1800, 1966.
54) 関 光倫・他：産婦治療，18 : 208, 1969.
55) Kistner, R. W.: Fertil. & Steril., 17 : 569, 1966.
56) Kupperman, H. S. et al.: Obstet. & Gynec., 27 : 54, 1966.
57) Jones, G. S. et al.: Fertil. & Steril., 16 : 461, 1965.
58) Swyer, G. I. M.: Proc. Roy. Soc. Med., 56 : 39, 1963.

Clinical Investigation on the Luteal Fuction during Artificially-induced Ovulatory Cycles

Akira Inoue

Dep. Obstet. Gynec. School of Med. Keio Univ. (Leiter: Prof. R. Iizuka)

One hundred and twenty-eight oligoovulatory or anovulatory women, who had been successfully treated with clomiphene citrate 50 mg. daily for 5 days or with Compound F 6066 400 mg. daily for 7 days, were subjected to this series, in an attempt to ellucidate the possible luteal insufficiency during thus artificially induced cycles. Recordings of basal body temperature, dynamic test of ovarian function using 15,000 I.U. of H.C.G., endometrial biopsy at the middle of secretory phase and serial determination of plasma lutenizing hormone by radioimmunoassy were performed for evaluating the function of corpus luteum during these cycles.

The results are summarized as follows;

(1) The high incidence of cycles with a luteal phase shorter than 12 days is striking. The mean of Planimetric Luteal Index during cycles induced with the drugs was smaller as compared to that of the control.

(2) Seven out of 16 cases responded abnormally to the dynamic ovarian test. All of these seven cycles were belonged to the category of "exclusive luteal deficiency", as judged with response type to the test. There was no cycle with other categories of the abnormal response type, thus showing quite different circumstances as compared to that shown during naturally ovulat-

ed cycles.

(3) Histological dating in nearly half of the endometrial specimen showed both retardation of the glands, as compared with the date indicated by the shift in basal body temperature, and variable imbalance of the development between gland and stroma, probably due to the low production of progesterone.

(4) Serial determination of LH showed "multiple peak secretion" in two cycles, while a typical peak of LH level prior to the onset of thermal elevation were found in the other nine cycles estimated. Plasma LH level during these two cycles with atypical peak, averaged lower than the control levels.

On the basis of the evidences accumulated here, "the selective clomiphene-HCG therapy" was recommended, finally, to improve the possible luteal defect during the clomiphene-induces cycles.

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

EFFECT OF MESTEROLONE, AN ANDROGEN FOR ORAL ADMINISTRATION, ON MALE STERILITY*

Masafumi SHIRAI, Mutsuo TAKEUCHI and Keiichi SASAKI

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

Abstract: Mesterolone was orally administered to 40 oligospermic infertile males. A significant therapeutic effect of this androgen was recognized on the spermatogenic mechanism in the patient with oligospermia. Four pregnancies were obtained. Despite of the presumption that this drug would not show any centro-suppressive effect, we could found such a centro-suppressive effect and rebound phenomenon in some cases. However, application of this rebound phenomenon might make this drug even more useful.

Introduction

The androgen therapy, as the clinical treatment for the male sterility, had been widely employed in the past. But it was also the problem that the side-effect of this procedure had revealed some centro-suppressing action ot the patient. On the other hand, since the oral administration of androgen had shown a weak androgenic and spermatogenic action, as well as some obstructive effects for the liver function, the indication of such therapy was rather restricted in the clinical field.

Recently, a new androgenic compound, 1α-methyl-5α-androstane-17β-ol-3-one, Mesterolone, with the chemical structure as shown in Fig. 1, was developed, and its spermatogenic action after the oral administration was experimentally confirmed. It has also mild androgenic action as 17α-methyl-testosteronn has, but little influence on liver function, and very mild centro-suppressive effect.

We have already examined on the clinical significance of this newly-developed androgen on the results obtained was reported[1].

Recently, this drug was further adiministered to 40 cases of oligospermia to study of the centro-suppressive effect of this androgen.

Material and Methods

Forty male patients, with the chief complaint of sterility were used in this examination. They had admitted in our male sterility clinic and diagnosed as oligospermia with the routine clinical examinations. The drug was administered to the patient 30 mg a day after first analysis of the semen folfowing one week ascetic period. Successive analysis on the semen was done individually after the administration of 900–6000 mg in total, including an adequate resting period of its administration. The semen composition during such cessation period was also examined. In addition to these examination,

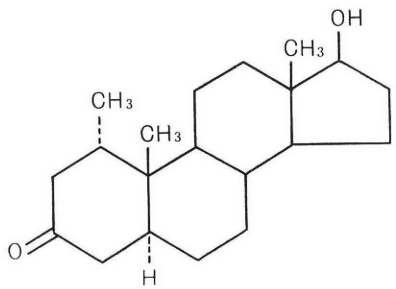


Fig. 1 Chemical structure of mesterolone

* Presented at the VIIth World Congress on Fertility and Sterility, Tokyo, October 17–25, 1971.

the urinary gondotropin excretion level was also measured at the time when the sperm count or number of the moving sperms were most decreased.

Results

1) Criteria of evaluation of therapeutic effects.

The therapeutic effect of such medication was evaluated according to 4-step grading.

At first, concerning to the number of spermatozoa, when the increment of more than 20,000,000 per ml beyond the preadministration state, the results were considered as excellent. Increase more than 10,000,000, the effect was expressed as good, moderate effect, is more than 5,000,000, and no effect, is less than 5,000,000 or some decrement.

As to the rate of motility, increment of more than 50% compared to the pre-administration level was decided as excellent effect, over 30% was good, over 10% was moderate, and less than 10% was no effect, respectively.

The criteria of the evaluation against the effect on the number of moving spermatozoa was rather similar to that on the total number of spermatozoa.

2) Therapeutic results of mesterolone.

The integrated evaluation of this androgen therapy on the spermatogenic action of the male sterility was summarized in the right column of Table 1 and 2.

The effect of this drug on the spermatozoa concentration of the patients is shown in Table 3. The excellent effect was found in 14 cases as 35.0%, good effect was in 5 cases as 12.5%, moderate effect in 5 also as 12.5%, and no effect was found in 16 cases as 40.0%.

As to the motility, the excellent effect was found in one case as 2.5%, good effect in 3 cases as 7.5%, moderate in 15 as 37.5%, and no effect was found in 21 cases as 52.5%. The positive effect on the motility

Table 1. Therapeutic results (I)
—Findings on semen—

Case No.	Age	Before treatment			Mesterolone dose ×10mg	After treatment			Evaluation
		sperm count (×10⁴)	motility (%)	moving sperm (×10⁴)		sperm count (×10⁴)	motility (%)	moving sperm (×10⁴)	
1	33	400	48	192	100	600	33	198	−
2	35	400	19	76	200	600	17	102	−
3	29	2,100	57	1,197	190	5,200	64	3,328	##
4	33	2,200	42	924	300	1,600	53	848	−
5	32	1,800	43	774	490	10,100	73	7,373	##
6	35	1,200	62	747	90	3,600	64	2,304	#
7	30	1,300	48	624	200	1,800	48	864	−
8	27	400	38	152	570	200	32	64	−
9	30	2,600	38	988	600	5,300	29	1,537	+
10	28	900	0	0	190	4,100	65	2,665	##
11	28	5,300	38	2,014	100	5,100	62	3,162	#
12	38	300	6	18	210	1,600	30	480	−
13	32	3,100	54	1,674	290	3,900	69	2,691	#
14	34	4,800	68	3,264	100	3,800	71	2,698	−
15	30	1,100	51	561	220	2,100	53	1,113	−
16	28	400	29	116	200	1,300	45	585	−
17	36	3,100	52	1,612	220	3,400	59	2,006	−
18	23	2,700	46	1,242	100	5,800	69	4,002	##
19	34	4,100	55	2,255	100	6,300	42	2,646	−
20	32	4,100	48	1,968	90	9,900	63	6,237	##

Table 2. Therapeutic results (II)
—Findings on semen—

Case No.	Age	Before treatment			Mesterolone dose ×10mg	After treatment			Evaluation
		sperm count (×10⁴)	motility (%)	moving sperm (×10⁴)		sperm count (×10⁴)	motility (%)	moving sperm (×10⁴)	
21	30	200	10	20	300	400	30	120	−
22	31	2,200	36	792	200	3,200	46	1,472	+
23	28	600	42	252	100	3,600	73	2,628	++
24	27	3,600	38	1,368	180	3,700	46	1,702	−
25	34	1,600	51	816	120	1,900	60	1,740	+
26	25	700	40	280	280	400	63	252	−
27	35	2,300	56	1,288	120	3,600	46	1,656	−
28	32	3,300	66	2,178	150	6,000	72	4,320	++
29	26	2,700	66	1,782	120	4,800	62	2,876	++
30	33	0	17	0	160	200	21	42	−
31	34	300	9	27	310	700	38	266	−
32	32	1,700	32	544	560	4,700	69	3,243	++
33	27	600	21	126	360	1,200	33	396	−
34	30	1,800	63	1,134	180	5,600	66	3,696	++
35	31	5,100	57	2,907	240	2,400	30	720	−
36	29	3,400	58	1,972	90	6,400	66	4,224	++
37	33	100	2	2	180	1,000	24	240	−
38	38	2,900	33	957	240	3,100	55	1,705	+
39	29	1,200	49	588	160	2,300	71	1,633	++
40	32	100	1	1	580	200	3	6	−

Table 3. Effects on spermatozoa concentration

Evaluation	No. of cases	
excellent	14 (35.0%)	
good	5 (12.5%)	24 (60.0%)
moderate	5 (12.5%)	
no effect	16 (40.0%)	

Table 4. Effects on spermatozoa motility

Evaluation	No. of cases	
excellent	1 (2.5%)	
good	3 (7.5%)	19 (47.5%)
moderate	15 (37.5%)	
no effect	21 (52.5%)	

of spermatozoa was found in 19 cases as 47.5% (Table 4).

The therapeutic effect on the number of moving spermatozoa, with the reference to the possibility of pregnancy was excellent in 10 cases as 25.0%, good in 5 as 12.5%, moderate in 5 as 12.5% and none in 20 as 50.0%, respectively (Table 5).

Table 5. Effects on the number of moving spermatozoa

Evaluation	No. of cases	
excellent	10 (25.0%)	
good	5 (12.5%)	20 (50.0%)
moderate	5 (12.5%)	
no effect	20 (50.0%)	

Among these 40 cases, we had successfully obtained 4 of fertile cases. The findings on the spermatic composition before treatment and at the time of conception are shown in Table 6.

An excellent effect of this drug on the increment of the number of moving spermatozoa was seen in case No. 3 and No. 36.

The central inhibiting effect of this drug from the viewpoint of spermatic composition

Table. 6. Patients who successfully obtained conception

Case No.	Age	Findings on semen		Before treatment	After treatment	Evaluation
3	29	sperm count	($\times 10^4$)	2,100	5,200	(卅)
		motility	(%)	57	64	(−)
		moving sperm.	($\times 10^4$)	1,197	3,328	(卅)
8	27	sperm count	($\times 10^4$)	400	200	(−)
		motility	(%)	38	32	(−)
		moving sperm.	($\times 10^4$)	152	64	(−)
19	34	sperm count	($\times 10^4$)	4,100	6,300	(卅)
		motility	(%)	55	42	(−)
		moving sperm.	($\times 10^4$)	2,255	2,646	(−)
36	29	sperm count	($\times 10^4$)	3,400	6,400	(卅)
		motility	(%)	58	66	(−)
		moving sperm.	($\times 10^4$)	1,972	4,224	(卅)

Table 7. Central inhibiting effects

Case No.	During treatment		Mesterolone dose	Before discontinuation		Period of discontinuation (months)	After discontinuation	
	sperm count ($\times 10^4$)	motility (%)	(mg)	sperm count ($\times 10^4$)	motility (%)		sperm count ($\times 10^4$)	motility (%)
5	10,100	73	490	4,400	57	5	5,400	49
8	400	38	190	0	0	2	200	32
30	200	21	450	0	0	3	200	20
31	700	38	310	0	0	2	600	28
36	3,400	58	90	1,300	63	2	6,400	66
37	1,000	24	280	0	0			
40	200	3	680	0	0	4	100	2

was seen in 7 cases among 40 (Table 7). All cases had shown a remarkable decrement of the spermatozoa. Especially in 5 cases among 7, namely, No. 8, 30,31, 37 and 40, an aspermia was actually seen. From these results, we had suspected a presence of the centro-suppressive effect of this new androgen. On the other hand, in 6 cases, except No. 37, reappearance of spermatozoa or increment in its number were observed after 2–5 months of resting period. These results were thought to reveal the so-called rebound phenomenon of the androgenic compound against the spermatogenic mechanism. We had also examined on the urinary gonadotropin excretion level of these cases, corresponding to the centro-suppressive aspect of this drug. A remarkable decrement in the urinary gonadotropin level was found, just at the time when the spermatozoa count or number of the moving sperms were most decreased. Especially, LH was so low that it was unmeasurable in 5 cases and decreased

Table 8. Urinary gonadotropin

Case No.	LH	FSH
5	7.2 γ	80 γ
8	und.	und.
30	und.	und.
31	und.	und.
36	und.	16 γ
37	und.	und.
40	1.88 γ	und.

und. : undetectable level

to 1.88 γ/day and 7.2 γ/day in 2 other cases (Table 8).

Discussion

As regards the clinical therapeutic results of mesterolone, Schirren[2] observed an increase of fructose in semen to the normal value in the entire series, and spermatozoa count also increased in 6 cases, upon administration of 20 mg a day of mesterolone for more than 4 weeks in 12 cases of male sterility or impotentia coeundi due to postpuberal Leydig cell insufficiency.

In our results, administration of 30 mg a day, total of 900–6000 mg proved to be effective on the concentration of spermatozoa in 60% and on the rate of motility and number of moving spermatozoa in 47.5% and 50.0% respectively. Pregnancy was successful in 4 cases. With the results obtained above, we can find out a significant therapeutic effect of mesterolone on spermatogenic mechanism.

As effects interfering with the central regulation of this drug, Neumann et al[3]. experimentally studied the inhibition of gonadotropin secretion by assessment of the inhibition on testicular function and ovulation. Subcutaneous administration of mesterolone gave an effect similar to that of testosterone propionate, but it was necessary to use about 10 times higher doses for the production of centro-suppressive effect than with 17α-methyltestosterone in oral administration. According to Schirren[4),5)], the androgenic action of this drug is as weak as that of 17α-methyltestosterone. While the effect on liver function[6),7)] and the central inhibiting effect[8)] of mesterolone is extremely weak.

In our own experience, findings suggestive of central inhibiting action were obtained in 7 cases among 40. These 7 cases had shown a remarkable decrease in number of spermatozoa. Especially in 5 cases among 7, an azoospermia was recognized. The urinary gonadotropin, especially in LH excretion level of these cases was remarkably decreased. These findings would suggest some centro-suppressive effect by this drug. In these cases with decrement of spermatozoa, reappearance of spermatozoa or increment in its number were observed after 2–5 months of the resting period. These results were thought to be so-called rebound phenomenon. With the expection for the rebound phenomenon, which would be induced by a slight centro-suppressive effect, this new androgen was thought to be available for the treatment of the male steriliy.

Acknowledgment

Grateful acknowledgment is due to Professor S. Shishito for his guidance and review of the manuscript. The authors are also grateful to Nippon-Schering for supplying samples of Mesterolone.

References

1) Takeuchi, M., Ichijo, S., Sasaki, K. and Shirai, M.: Effects of Mesterolone (1α-methyl-5α-androstan-17β-of-3-one) on Male Sterility. *Jap. J. Fert. Ster.*, 15 : 139, 1970.
2) Schirren, C.: Die Behandlung der postpuberalen Leydig-Zell-Insuffizienz mit 1α-Methyl-5α-androstan-17β-ol-3-on (Mesterolon). *Arzneimittelforschung*, 16(4) : 463, 1966.
3) Neumann, F., Wiechert, R., Kramer, M. and Raspé, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Androgen, Mesterolon (1α-Methyl-5α-androstan-17β-ol-3-on). *Arzneimittelforschung*, 16(4) : 455, 1966.
4) Schirren, C.: *Neue Ergebnisse der Andrologie*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1965, p. 69.
5) Schirren, C.: Therapeutische Probleme bei Fertilitätsstörungen des Mannes. *Z. Urol. Nephrol*, 58 : 541, 1965.
6) Schnack, H. and Wewalka, F.: Klinische Untersuchungen über einen möglichen cholostatischen Effekt von 1α-Methyl-5α-androstan-17β-ol-3-on (Mesterolon). *Arzneimittelforschung*, 16(4) : 471, 1966.
7) Pohle, H. D.: Zur Verträglichkeit von 1α-Methyl-5α-androstan-17β-ol-3-on (Mesterolon) für die Leber. *Arzneimittelforschung*, 16(4) : 473, 1966.
8) Laschet, U., Laschet, L. and Paarmann, H. F.: Die Gonadotropin- und Steroidhormon-Ausscheidung während der Behandlung mit 1α-Methyl-5α-androstan-17β-ol-3-on (Mesterolon). *Arzneimittelforschung*, 16(4) : 469, 1966.

経口男性ホルモン剤 Mesterolone の男子不妊症に対する効果

東北大学医学部泌尿器科学教室
(主任：宍戸仙太郎教授)
白井将文，竹内睦男，佐々木桂一

経口男性ホルモン剤 Mesterolone を 40 例の乏精子症患者に 1 日 30 mg 連続総量 900 mg より 6000 mg 投与したところ造精機能の改善を認め内 4 例に妊娠の成立を認めた．

又本剤の中枢抑制効果について検討を加えたところ 40 例中 7 例に中枢抑制効果がみられ本剤投与中止による Rebound phenomenon も認められた．

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

ヒト不妊精液の生化学

I. Alkaline phosphatase について

Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. I. Alkaline Phosphatase

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）
石　部　知　行
Tomoyuki ISHIBE

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

男子不妊症患者 343例について精漿中の alkaline phosphatase 値を測定し，次の成績を得た．

1．不妊患者精漿中にはかなりの量の alkaline phosphatase が含まれ，正精子症群は無精子症群に比し有意に高い値を示した．

2．精漿中 acid phosphatase および leucine aminopeptidase 値と alkaline phosphatase 値の間に有意の相関がみられた．

3．精漿中 alkaline phosphatase 値と血清生化学値ならびに尿中ステロイド排泄値の間に有意の相関はみられなかつた．

4．季節によつて精漿中 alkaline phosphatase 値は変動し，冬期にもつとも低く，春秋に高い値を示した．

1935年 Kutscher und Wohlbergs[11]が精液中に多量の phosphatase の存在することを明らかにしたが，alkaline phosphatase（以下 ALP と略す）についてはこれよりおくれ Mann[13]が牛の精液中に存在する ALP について検討した．動物の種によつて ALP の含量に差があり，豚，兎，牛で高く，鶏，ヒトでは逆に低い[1]．また精子数と ALP 値との関係についても２，３論じられてきたが[13][14][20]，ヒト精漿中 ALP 値についての報告はわが国ではなお少ない．今回不妊症患者精液について四季との関係を含め２，３の面より検討した成績を報告する．

研究対象ならびに方法

広島大学医学部附属病院泌尿器科において1965年４月より1971年12月にいたる６年９カ月間に経験し，不妊期間３年以上を経過した治療中でない原発性男子不妊症患者 343 例をあとにのべる条件を除いて無選択的に対象とし，これを精子濃度，運動率，奇形率などの面より正精子症群（以下N群と略す．精子濃度 40×10^6/ml 以上，運動率60%以上，奇形率20%以下），乏精子症群（以下O群と略す．精子濃度 $40\sim1\times10^6$/ml），無精子症群（以下 A 群と略す．精子濃度 1×10^6/ml 以下）の３群に分けた．それぞれの症例数はN群94例，O群125例，A群124例であり，また平均年齢はそれぞれ31.8（R＝27～39）歳，33.3（R＝28～39）歳，および31.9（R＝26～44）歳であつた．この際性腺機能不全，睾丸萎縮，性器奇形，性染色体異常ないし内分泌異常を認めるもの，精子通過障害のあるものなどは除いた．

試料の採取は４～６日の禁慾後当科外来において用手的にこれを求め，精子濃度，精液量，奇形率（Giemsa 染色），運動率（Eosin 生体染色）などを検した後，毎分2000回転，20分間遠沈の上，その上清を検体として酵素値の測定を行なつた．この際上清に精子の存在しないことを確めたが，遠沈にもとづく精子の崩壊には特に考慮を払つていない．

ALP 値の測定には King-Kind 法[9]を用い，島津分光

光度計 QV-50でもつて測定，King-Armstrong unit/dl (以下 KAU/dl と略す) で示した．

得られた ALP 値と精液量，精子濃度，運動率などとの関係をみるとともに春(3～5月)，夏(6～8月)，秋(9～11月) および冬(12～2月)の四季に伴う ALP 値の変動を検討した．また一部の症例に対しては精漿中の lactic dehydrogenase (以下 LDH と略す．Wroblewski unit/ml[9])，leucine aminopeptidase (以下 LAP と略す．Goldberg-Rutenburg unit/0.02ml[19])，acid phosphatase (ACP, King-Armstrong unit/ml[9]) および glutamic pyruvic and oxalacetic transaminase (以下 GPT and GOT と略す．Karmen unit/ml[19]) を同時に測定し相互の値を比較した．

これら酵素値の測定は採取後直ちに行ない，不可能な場合も−20°C deep freezer におき，24時間以内に終るようにした．

血清は当科外来において肘静脈より採血，20分間放置した後2000回転10分間2回の遠沈を行ない，その上清として得たが，この目的のため患者に対し特に処置を加えていない．測定した血清生化学値としては total protein (以下 Tp と略す．Biuret 法[5])，A/G 比 (Biuret 法[5])，total bilirubin (Jaffe 法[12])，thymol turbidity test (Shank-Hoagland 法[18])，total cholesterol (Zak-Henley 法[21])，ALP, GOT および GPT, creatinine (Jaffe 法[3]) ならびに BUN(diacetylmonoxime 法[10]) である．

尿中ステロイドとしては24時間尿を用いたが，このためにも患者に対し特に処置を加えていない．測定した尿中ステロイドとしては総17KS (Drektor 神戸川変法[6])，17 OHCS (Gren-Nelson 神戸川変法[15]) である．

これらの生化学値のいずれも試料採取後24時間以内に測定し終るようにした．

成　績

I. 精漿中 ALP 値と各種精液示標との関係

a. 精子濃度と ALP 値 (Table 1)

N群は平均22.1KAU/dl とA群の平均20.2KAU/dl に比し有意 ($P<0.01$) に高い値を示した．しかしO群とNおよびA群の間にはその平均値において有意の差を認めなかつた ($P<0.1$)

b. 精液量，精子濃度および運動率との関係(Table 2)

N群では運動率と，また精液量ではA群で有意の相関を認めたが，全体としてみた場合運動率を除けば精子濃度および精液量のいずれにも精漿中 ALP 値との間に有意の相関を認めなかつた．

Table 1 Alkaline phosphatase level in infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density (Mean± S. E.)

Group	No. of cases	Alkaline phosphatase level	
		Mean±S.E.	Range
Normospermia	94	22.12±1.06	10.4−57.0
Oligospermia	125	20.32±0.80	7.3−42.0
Azoospermia	124	20.23±0.70	6.0−39.0

Levels for ALP are given as King-Armstrong units/dl

c. 精漿中2，3の酵素値との関係 (Table 3)

ACP ならびに LAP 値との間に有意の相関を証明したが，LDH との間には有意の相関を認めなかつた．

II. 四季と精漿中 ALP 値との関係 (Table 4)

NおよびO群では春，秋，特に春に値が高く，A群では夏，秋に高い傾向を示し，冬期に対しN群の春秋の増加は極めて有意 ($P<0.01$) に，また夏期の増加は有意

Toble 3 Correlative coefficient of alkaline phosphatase level to other enzymes in infertile human seminal plasma

ALP in seminal plasma to	No. of cases	r =
Lactate dehydrogenase	106	0.1476
Lactate dehydrogenase isoenzyme V	33	−0.2673
Leucine aminopeptidase	93	−0.2420*
Acid phosphatase	66	0.3748**

Table 2 Correlative coefficient of alkaline phosphatase level in infertile human seminal plasma to semen quality

ALP in seminal plasma to	Azoospermia		Oligospermia		Normospermia		Total	
	No. of cases	r =	No. of cases	r =	No. of cases	r =	No. of cases	r =
Motility of sperm			120	0.1287	75	0.2672*	195	0.1480*
Density of sperm			120	0.0510	75	−0.1743	195	−0.0007
Volume of semen	78	−0.2354*	120	−0.0787	75	0.1655	273	−0.0529

Table 4 Alkaline phosphatase level in infertile human seminal plasma with reference to season

Season	Azoospermia			Oligospermia			Normospermia		
	No.	Age	Mean±S.E.	No.	Age	Mean±S.E.	No.	Age	Mean±S.E.
Spring	38	34.8	16.81±1.13	22	34.8	22.97±1.80	30	32.0	27.60±2.42
Summer	20	30.2	24.57±1.63	26	32.4	19.87±1.73	14	31.0	19.83±2.35
Autumn	48	31.8	22.85±1.06	44	32.2	22.48±1.46	20	31.4	21.70±2.12
Winter	18	30.9	15.67±1.50	33	33.8	16.01±1.17	30	32.1	17.99±0.98

($P<0.05$) に高かつた．またO群の夏期と秋期およびN群の夏期と春期の値の間にも有意 ($P<0.05$) の差がみられた．

III. 血清生化学値と精漿中 ALP 値との関係 (Table 5)

血清中 ALP 値を含め検討したいずれの生化学値との間にも有意な相関を認めなかつた．

IV. 尿中ステロイド排泄値と精漿中 ALP 値との関係(Table6)

17-KS, 17-OHCS のいずれも精漿中 ALP 値との間に有意な相関を認めなかつた．

Table 5 Correlative coefficient of alkaline phosphatase level in infertile human seminal plasma to blood chemicals

ALP in seminal plasma to	No. of cases	r =
Total protein	68	0.1116
A/G ratio	62	0.0231
Total bilirubin	49	0.0094
Thymol turbidity test	67	0.0664
Total cholesterol	66	−0.1312
Alkaline phosphatase	49	−0.2568
Glutamic pyruvic transaminase	66	0.0046
Glutamic oxalacetic transaminase	49	0.0188
Creatinine	50	0.0906
Urea nitrogen	50	0.1006

Table 6 Correlative coefficient of alkaline phosphatase level in infertile human seminal plasma to urinary steroids

ALP in seminal plasma to	No. of cases	r =
17-Ketosteroids	46	0.0359
17-Hyroxycorticosteroids	46	0.1701

考 按

ALP が精漿中に含まれていることが知られるとともに不妊との間に密接な関係のあることが注目されている[16)20)]．ヒト精漿中の ALP 値について Bell and Lake[1)], Gutman and Gutman[8)]は低いとしたが，Moon and Bunge[14)]と同様不妊患者精漿は血清に比しかなり高い ALP 値を有し，全体としてみれば氏と同様精子数との間に有意な相関がないが，個々に分けて検討するとN群はA群に比し有意に高い値を示していた．このことはなお症例数の少ないことも関係していると推定される．

精嚢腺に由来する Fructose 値と ALP 値との間に相関のないことは[14)]当然であるが，今回の場合前立腺に由来する ACP および LAP との間に相関のみられたことは ALP が前立腺に由来することを示すもので，精漿中 ALP 値が前立腺の分泌能と密接な関係をもつことが推定でき，牛での成績[20)]，あるいは組織化学の成績[2)]などと一致する．しかし副性腺機能に密接な関係をもつ尿中 17-KS, 17-OHCS との間に症例は少ないにしても明らかな相関はなく，精漿中 ALP が酸性フォスファターゼの場合のように単純に血中ないし尿中男性ホルモン値と一致して動くか否かは明らかではない．血清酵素値と精液有形成分の関係を検討したものとしては Roussel and Stallcup[17)]の報告をみるが，血中生化学値と精漿酵素値との関係をみたものは少ない．前立腺が血液の filter であるという考え方からすれば血中 ALP 値との相関も期待されたが，Cahne[4)]と同様はつきりした関係を見出さず，精漿中 ALP は血液由来というより副性腺，特に前立腺に多く含まれる ALP に由来するものと思われた．

四季に応じて動物の性機能が変動することも古くより知られ，血中 LDH 値が冬期に低いことも知られているが[17)]，ヒト精液についての検討はない．今回の検討ではヒト精液中 ALP 値にも変動が見られ，春秋，特に秋に高く，冬に低い傾向を示したことはヒト性機能と関係して興味ある事実である．尿中ステロイド排泄値，すなわち男性ホルモンレベルと精漿中酵素，特に ACP 値との関係については Grayhack and Kropp の報告[7)]があるが，今回なお症例の少ないことも関係していると思われるが，ALP 値との間になんらの相関を認めなかつた．

結　語

広島大学医学部附属病院泌尿器科において経験した男子不妊症患者343例について精漿中の ALP 値を測定し，次の成績を得た．

1. 不妊患者精漿中にはかなりの量の ALP が含まれ，正精子症群は無精子症群に比し有意に高い活性を示した．

2. 精漿中 ACP および LAP 値と ALP 値の間に有意の相関がみられた．

3. 精漿中 ALP 値と血清生化学値ならびに尿中ステロイド排泄値の間に有意の相関はみられなかつた．

4. 季節によつて精液中 ALP 値は変動し，冬期にもつとも低く，春秋に高い値を示した．

終るにあたり恩師仁平寛巳教授の御指導，御校閲を感謝致します．

文　献

1) Bell, D. J. and Lake,. P E.: J. Reprod. Fertil., 3 : 363(1962).
2) Bern, H. A.: Anat. Rec., 104 : 361(1949).
3) Bonsnes, R. W. and Taussky, H. H.: J. biol. Chem., 158 : 581(1945).
4) Cahne, B.: Hereditas (Lund), 57 : 100(1967).
5) Cornall, A. G., Bardawill, G. J. and David, M. M.: J. Biol., 177 : 751(1949).
6) Drektor, I. J., Pearson, S., Bortczak, E. and Mc Gavack, T. H.: J. clin. Endocrinol., 7 : 795(1947).
7) Grayhack,. J T. and Kropp, K.: Trans. amer. Assoc. genitourin. Surg., 56 : 6(1964).
8) Gutman, A. B. and Gutman, E. B.: Endocrinology (Springfield), 28 : 115(1941).
9) Iatron Co. Ltd.: Technical Bulletin ACP-S, ALP-S and LDH-S. Tokyo (1970).
10) Kitamura, M. and Iuchi, I.: Clin. chim. Acta, 4 : 701(1959).
11) Kutscher, W. und Wohlbergs, H.: Hoppe-Seylers' Z. physiol. Chem., 236 : 237(1935).
12) Malloy, H. T. and Evelyn, K. A.: J. biol. Chem., 119 : 481(1937).
13) Mann, T.: The biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Methuen Co. Ltd., London (1964).
14) Moon, K. H. and Bunge, R. G.: Fertil. Steril., 19 : 776(1968).
15) Reddy, W. J., Jenkins, D. and Thorn, G. W.: Metabolism, 1 : 511(1952).
16) Reid, J. T., Ward, G. M. and Salsbury, R. L.: Amer. J. Physiol., 153 : 235(1948).
17) Roussel, J. D. and Stallcup, O. T.: Amer. J. vet. Res., 28 : 721(1963).
18) Shank, R. E. and Hoagland, C. L.: J. biol. Chem., 162 : 133(1946).
19) Sigma Co. Ltd.: Technical Bulletin 251 and 505. St Louis (1967).
20) Stallcup, O. T.: J. Dairy Sci., 48 : 752 (1965).
21) Zak, B.: Amer. J. clin. Path., 27 : 583 (1957).

Studies on the biochemistry of infertile human seminal plasma
I. Alkaline phosphatase

Tomoyuki Ishibe

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

In series of 343 infertile males, seminal plasma assays were carried out for alkaline phosphatase level. The results thus obtained are summarized as follows.

1. There are significant amount of alkaline phosphatase in the human seminal plasma and in a group of normospermia significantly higher level were observed in comparison with cases in azoosperimia group.

2. Acid phosphatase and leucine aminopeptidase levels in the seminal plasma were found to be correlated to a significant extent with the level of alkaline phosphatase.

3. Alkaline phosphatase level of the seminal plasma showed no significant correlation with blood biochemistries and with urinary 17-keto-steroids and 17-hydroxycorticosteroids.

4. Seasonal variation in alkaline phosphatase level was observed and the alkaline phosphatase levels of autumn and spring were mostly higher than that of winter.

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

人精液中のプロスタグランディン活性と妊孕性との関連性について

第1報 精液所見とプロスタグランディン濃度

Prostaglandins in Human Seminal Fluid and their Correlation to Fertility. First Report: Concentration of Prostaglandins in Human Seminal Fluid in Relation to Semen Test

岩手医科大学産婦人科学教室（主任：秦良麿教授）
河合義雄　川端徳衛　小見克夫
Yoshio KAWAI　Norie KAWABATA　Katsuo OMI

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

岩手医科大学病院産婦人科不妊外来を訪れた児希望の成人男子のうち，任意に27人を選び，PG濃度と精液所見との関連性を検討した．

分離抽出法は新しく開発された方法に従い，定量法は，主として Radioimmunoassay によつた．

1．精子数と PG 濃度

無精子症の精液中，PGE_1 においてのみ低濃度の結果が得られた．

2．精子運動率と PG 濃度

精子死滅症の精液中，PGE_1 においてのみ低濃度の結果が得られた．

3．Farris の妊孕係数と PG 濃度

Farris の妊孕係数において不妊症にあたるD級精液においてのみ，PGE_1 の低濃度の結果が得られた．

はじめに

プロスタグランディン（以下 PG と略す）の妊孕に与える生理的意義に関してはいろいろな報告がある．精嚢腺中での血液と分泌液間のガス交換に重要な意義を有する局所血管拡張作用，射精に必要な精嚢腺平滑筋の収縮作用，子宮筋に抑制的に作用して精子の能動輸送を助ける PG の役割などである．さらに，興味あることは，Asplund[1]，Eliasson[2]らの研究において，PG の減少が男子不妊症の一因として示唆されていることである．Hawkins & Labum[3]，Bygdeman & Samuelsson[4][5]，伊藤ら[6]は多数例の不妊患者の PG を測定し，その臨床的意義を検討しているが，研究者により見解はまちまちで定説はない．

一方，PG を生体試料から分別定量する方法についても，PG が多くの同族体に分かれ，生体中に微量にしか存在せず，代謝されやすく，脂肪酸に似た化学的性質を有し，特に脂質，なかでも燐脂質からの PG の分離の困難さから，満足できる分別定量法[7],[8]は確立されていない．著者らは，小野薬品中央研究所の平田らによつて開発された抽出分離法[9]に従い精液中の PG を測定し，精液所見との関連性から検討し，一つの見解を得たので報告する．

対象および実験方法

岩手医科大学病院産婦人科外来を児希望で受診した28歳から38歳の成人男子で，精液検査を施行したもののうち，任意に27人を選んだ(表1)．

採取された精液は，抽出系にくりこまれ，まず Folch で蛋除白し，Sephadex G 25 fine カラムにより非脂質成分を吸着させて純脂質とし，さらに四塩化炭素—水の

表 1

Case No.	Age	Vol. (ml)	Count (×10⁴)	Motility Rate	PGE (ug/ml)	PGF (ng/ml)
1		2.8	1000	40	tot. E 6.2	139
2		2.8	500	none	6.7	214
3		1.4	3200	20	17.0	271
4		3.0	2500	30	38.5	300
5		2.2	4200	40	43.2	152
6		0.6	4000	20	43.8	467
7		0.6	6200	12	E_1 0.711	767
8		2.0	4200	40	0.385	152
9		4.5	2500	20	2.670	190
10		2.6	2200	20	0.728	100
11		2.5	1250	30	3.120	620
12	26	3.5	500	none	0.284	38
13	34	2.0	5250	30	1.800	520
14	28	3.0	5250	80	1.260	296
15	28	1.5	zero	—	0.576	1000
16	31	1.2	500	40	0.792	200
17	33	3.0	2500	30	1.680	1000
18	33	2.5	5000	80	1.136	620
19	34	1.0	3000	none	0.696	336
20	38	0.5	zero	—	0.648	1080
21	28	1.6	1000	15	3.120	1840
22	30	2.6	350	95	0.818	312
23	34	3.0	1000	50	0.458	144
24	31	4.0	6200	40	1.320	184
25	29	0.5	zero	—	0.680	248
26	28	4.5	2200	20	2.880	2360
27	33	5.0	9000	45	2.140	1010

二層系で PG を水層に分散後，酸性で酢酸エチル抽出した(表2)．

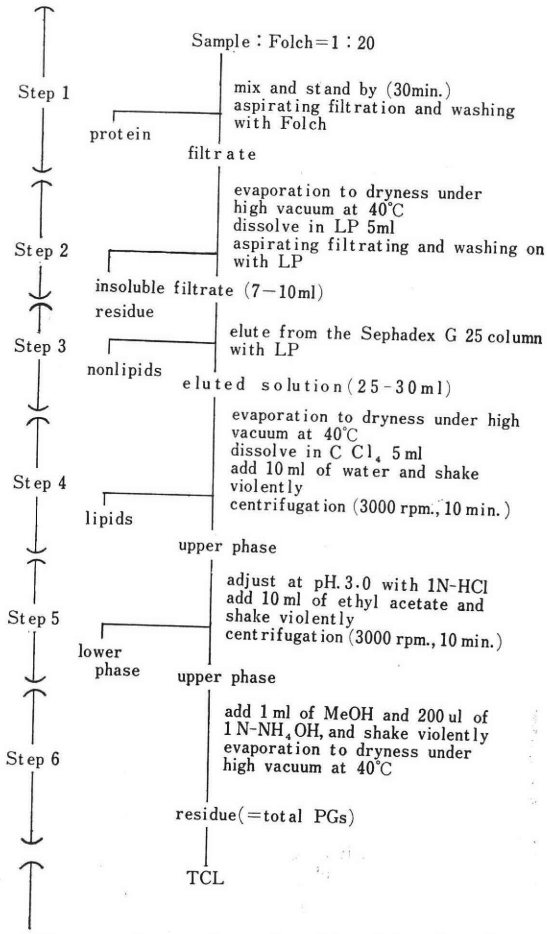
トリチウムで標識した PGE_1 および $PGF_{2\alpha}$ を指標としての回収率は約 90 %であり，燐脂質は含まれていない．

抽出された PG は，E. Merk 社の Silica-gel H を用いて厚さ0.25mm の薄層プレートをつくり，クロロホルム：酢酸エチル：エタノール：酢酸比を50：50：15：3 (v/v) の展開溶媒により各群別の分画を行なった(表3)．Rf 値は，PGA, PGE, PGF でそれぞれ 0.92, 0.59, 0.40であつた(表4)．

各群別に分離された PG に対して，総 PGE は，0.5N-NaOH, 50%エタノール溶液でアルカリ処理して PGB に変化させたのち，紫外線278mμ の吸収を測定して定量[8]した．PGE_1 および $PGF_{2\alpha}$ は，小野薬品より提供をうけた抗血清 OR_4-G-5および OR_1-G-6 (表5a, 5b, 図1a, 1b) を使い，Radioimmunoassay (表6) により定量した．

表 2

EXTRACTION OF PROSTAGLANDINS



LP means lower phase that formed by the mixture $CHCl_3$: CH_3OH : HCl-acidified water (pH 3.0) = 200 : 100 : 75, by volume

成績

測定された PG 濃度は，いずれもこれまでに発表された測定値[4)5)6)]にくらべて著しく低いことが注目される(表1)．

(1) 精子数と PG 濃度

無精子症の PGE_1 が低値を示す以外は，はつきりした差は認められなかつた．$PGF_{2\alpha}$ においては4病型とも差は認められない(表7)．

(2) 精子運動率と PG 濃度

全対象27例中，無精子症の3例を除いた症例について検討した．

精子死滅症の精液中，PGE_1 のみに低濃度の結果が得られた(表8)．

表 3　Identification of Prostaglandins by Thin Layer Chromatography

Silica gel containing silver nitrate
separation of compounds differing in the degree of unsaturation.
Ordinary silical gel
group separations PGE, PGF and PGA.

Experimental methods

glass plate　0.4×20×20cm
0.4×10×20
0.4× 5×20

thickness of coating, approximately 0.25mm. using the Stahl's applicator.

1) 30g Silica gel G,H, HR ＼
70—80ml of water ／ mixed
2) Silver nitrate(1—3g), dissolve in the water.
3) activation by heating for 30 min. at 110—115°C
4) after development, the plates,
dried at room temperature
sprayed with 10% phosphomolibdic acid in ethanol solution
heated for 15 min. at 120°C

Solvent system
$CHCl_3$: EtOAc : EtOH : AcOH=50 : 50 : 15 : 3

表 4　Rf values of Prostaglandins

Compound	containing 1g-$AgNO_3$		Ordinary Silica get H
	Silica gel H	Silica get G	
PGE_1	0.69	0.65	0.59
PGE_2	0.62	0.57	
$PGF_{1\alpha}$	0.50	0.44	0.40
$PGF_{2\alpha}$	0.38	0.30	
PGA	——	——	0.92

表 5 a　Specificities of antiserums for individual Prostaglandin

a.　OR1-G-6(anti $F_{2\alpha}$)

PGs	Quantity of PG (g) on 50 % inhibition		Rate of cross reaction ($F_{2\alpha}$=100%)
E_1	100	$\times10^{-9}$	0.04
E_2	300	$\times10^{-9}$	0.01
$F_{1\alpha}$	0.22	$\times10^{-9}$	18.2
$F_{2\alpha}$	0.04	$\times10^{-9}$	100
A_1	≫		≪
A_2	≫		≪
B_1	≫		≪
B_2	≫		≪

表 5 b

b.　OR4-G-6(anti E_1)

PGs	Quantity of PG (g) on 50 % inhibition		Rate of cross reaction (E_1=100%)
E_1	0.8	$\times10^{-9}$	100
E_2	230	$\times10^{-9}$	0.25
$F_{1\alpha}$	2.5	$\times10^{-9}$	32
$F_{2\alpha}$	1000	×10	≪
A_1	1	×10	80
A_2	350	×10	0.22
B_1	0.55	×10	145
B_2	60	×10	1.33

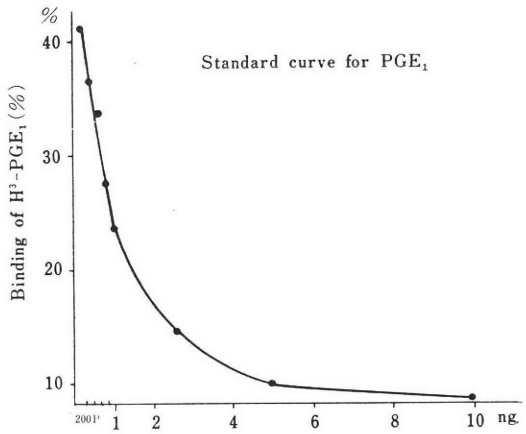


図 1 a

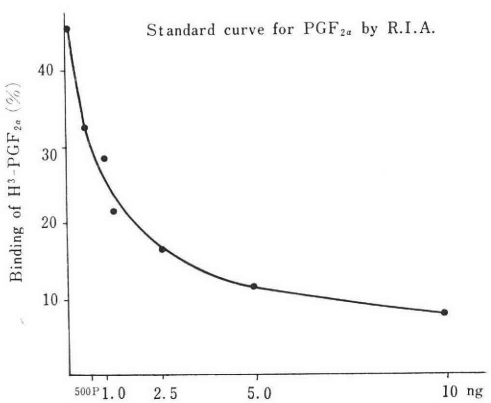


図 1 b

(3)　妊孕係数 (Fertility Index : F.I.) と PG 濃度

1951年に Farris により発表されたもので，1回の射精々液中の全運動精子数から妊孕性を検討した分類である．表9に示すように，指数により妊孕性をA級からD級まで4段階に分けたもので，これにより PGE_1 および $PGF_{2\alpha}$ の精液1ml 中の含有量および1回射精々液中の全含有量を検討した．各級の F.I. の平均は，それ

表 6

Procedure of radioimmunoassy
for Estimation of Prostaglandings

Sample 100ul
add 100ul of H $PGF_{2\alpha}$ or PGE_1
add 100ul of dil Antisera
Incubation at 4°C for 24 hours
add 100ul of dextran coated charcoal
centrifugation (2500 r.p.m. 5 min.)
Supernatant 300ul.
add 10 ml of Bray's solution
Count for 5 min.

ぞれ203, 101, 16であつた.

不妊症のD級精液中のみに PGE_1 の低値と $PGF_{2\alpha}$ の軽度低濃度の結果が得られた(表9).

むすび

総 PGE, PGE_1 は無精子症, 精子死滅症あるいは Farris の F.I. のD級のような, まつたく妊孕性を欠くと思われる症例において, その含有量が著明に低下していることがわかつた. その他の病型では, 精液検査上異常と診断されたものでも, PG の含有量からは差は認められなかつた.

$PGF_{2\alpha}$ に関しては, いずれの病型においても, 含有量に差が認められなかつた.

表 7

Clinical Diagnosis	Count of Spermatozoa ($\times 10^4$)	No. of Cases	Prostaglandin E_1 (ug/ml)			Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (ng/ml)		
			Max.	Min.	Mean.	Max.	Min.	Mean.
Azoospermia	0	3	0.680	0.576	0.635	1060	248	769
Oligospermia	~2000	8	3.120	0.284	1.431	1840	36	438
Hypozoospermia	2000~6000	13	2.880	0.384	1.471	2360	100	520
Normospermia	6000~	3	2.140	0.711	1.390	1010	768	654

表 8

Clinical Diagnosis	Range of Motility Rate	No. of Cases	Prostaglandin E_1 (ug/ml)			Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (ng/ml)		
			Max.	Min.	Mean	Max.	Min.	Mean
Necrospermia	zero	3	0.696	0.284	0.490	336	36	195
Asthenospemia	~80	18	3.120	0.711	1.525	2360	100	561
Normospermia	80~	3	1.260	0.819	1.071	620	296	409

表 9

Grade	No. of Cases	Mean of Fertility Index	PGE_1		$PGF_{2\alpha}$	
			E_1 (ug/ml)	$E_1\times$ vol.	$F_{2\alpha}$ (ng/ml)	$F_{2\alpha}\times$ vol.
A	1	203.0	2.160	10.800	1040	5200
B	3	101.3	1.239	4.347	367	1265
C	7	15.8	1.788	4.821	1010	3046
D	5	0	0.577	0.644	536	523

Fertility Index (Farris,1951)
vol of seminal fluid
× count of spermatozoa
× motility rate × 10^{-6}
A : (high fertile) : 185 or over
B : (relative fertile) : 185-80
C : (sub-fertile) : 80-
D : (sterile) : 0

稿を終えるにあたり, 懇篤なる御指導, 御校閲を賜わつた素良麿教授に深く感謝の意を表します. また, 私共の研究に対して絶えず御鞭撻と御協力を戴きました小野薬品の坪島氏および平田氏に心から感謝致します. 更に, 現在渡欧中の国本恵吉講師の御協力に厚く御礼申し上げます.

文　献

1) Asplund, J. A.: Acta physiol. scandinav. 13 : 103(1947).
2) Eliasson,R.: Acta physiol. scandinav. 45 : 158(1959).
3) Hawkins, D. F. and Labrum,A. H.: J. Reprod. Fertil. 2, 1-10(1961).
4) Bygdeman, M. and Samuelsson, B: Clin. Chim. Acta. 13 : 465-474(1966).
5) Bygdeman, M.: International Journal of Fertility. 14 : 3(1969).

6) Haruo Ito. 日不妊会誌, 13 : 1(1968).
7) Samuelsson, B. : J. biol. chem. 238, 3555–3564(1963).
8) Shaw, J. E. & Ramwell, P. W. : Meth. Biochem. Annal. 17 : 325(1969).
9) 平田・他 : 医学のあゆみ, 8 : 5(1972).

Prostaglandins in Human Seminal Fluid and their Correlation to Fertility. First Report : Concentration of Prostaglandins in Human Seminal Fluid in Relation to Semen Test

Yoshio Kawai, Norie Kawabata, Katsuo Omi

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

In this study, the relationship between the concentration of Prostaglandins in human seminal fluid and the findings of semen was investigated on 27 cases, adopted at random, of adult men 26 to 36 years old attending our sterility clinic.

These samples were extracted by recently established procedures, separated by Thin Layer Chromatography with Silica gel H and determined by mainly Radioimmunoassay.

1) In regard to the count of spermatozoa, Prostaglandin E_1, only in cases of azoospermia, is in low value.

2) In regard to motility rate, Prostaglandin E_1 in cases of necrospermia also is in low value.

3) In regard to Farris' Fertility Index, Prostaglandin E_1 in Grade D, zero, sterility, is in low value.

4) In the concentration of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ were not found available findings in all cases.

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

I.U.D. の避妊機序と頸管粘液中の Prostaglandin 活性について

Relationship between the Contraceptive Action of I.U.D. and Activity of Prostaglandins in Cerivical Mucus

岩手医科大学産婦人科学教室（主任：秦良麿教授）
川端徳衛　河合義雄　小見克夫
Norie KAWABATA　Yoshio KAWAI　Katsuo OMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medicca*l* University, School of Medicine
(Director: Prof. Yoshimaro Hata)

I.U.D. の作用機序はまだ十分解明されていない．著者らは生体試料中の Prostaglandin（以下 PG と略）を測定しているが，その中で頸管粘液中の PG 濃度について述べる．対象は I.U.D. 装着婦人12例と，非装着例８例である．全例とも推定排卵期に頸管粘液を採取した．I.U.D. 装着例は，I.U.D. 装着後最初の推定排卵期に採取した７例と，I.U.D. 装着後１ケ月以上経過した例５例である．また帝王切開術後19日目に頸管粘液を採取出来た１例も加え比較検討した．

I.U.D. 装着後最初の周期では PGE_1 minimum 13.5 ng/ml, maximum 580 ng/ml, $PGF_{2\alpha}$ minimum 1.0n g/ml, maximum 820.0 ng/ml. I.U.D 装着後１ケ月以上経過した例は PGE_1 minimum 5.3 ng/ml, maximum 26.0ng/ml, $PGF_{2\alpha}$ minimum 0.4ng/ml, maximum 32.0 ng/ml. 一方非装着例は PGE_1 minimum 9.0ng/ml, maximum 204.5ng/ml, $PGF_{2\alpha}$ minimum 0.2ng/ml, maximum 306.5ng/ml であつた．

緒　言

I.U.D. の作用機序については種々の説がある．現在その一部として，卵管運動の変化[1]，子宮内膜の炎症[2]，およびある種の薬理学的活性物質の局所放出[3]などの説がある．

一方実験的にラットで I.U.D.（絹糸）挿入側の子宮内分泌液を非挿入側子宮に注入すると抗着床作用が認められ[4)5)6)]，その分泌物が平滑筋刺激作用を有することより PGs の存在の可能性が暗示されていた．

その後 Horton[7]によりポリエチレン挿入子宮から $PGF_{2\alpha}$ が証明され，I.U.D. の作用機序と PGs との関連性[8]が注目をあびてきた．

著者らは，I.U.D. 装着婦人と非装着婦人における頸管粘液中の PGs を抽出分離し，Radio immunoassy にて定量した．

対　象

I.U.D. 装着婦人12例と非装着婦人８例を対象とし推定排卵期に頸管粘液を採取した．

I.U.D. 装着婦人12例は，I.U.D. 装着後最初の推定排卵期に採取した７例と，装着後１ケ月以上経過した５例である．また帝王切開術後19日目に頸管粘液を採取出来た１例も加え比較検討した．

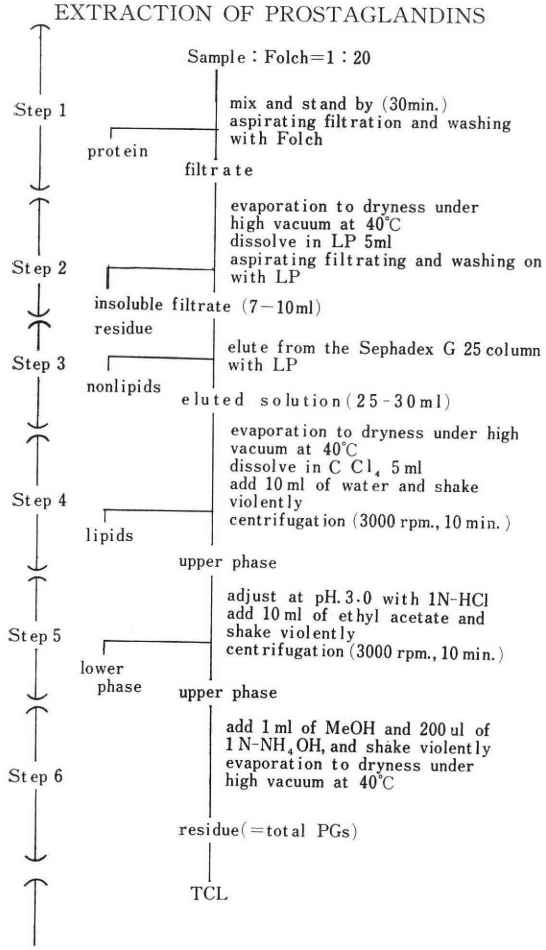
実験方法

PG の測定法は，Shaw ら[9]の総説があるが，著者らは小野薬品工業株式会社中央研究所の平田ら[10]が開発した方法によつて抽出分離し，定量した．

抽出分離法は（表１）に示すごとく，Folch で除蛋白し，Sephadex G-25column で非脂質成分を吸着させ純脂質とし，四塩化炭素—水の二層系で PG を水層に分散後酸性とし，酢酸エチルにて抽出した．総 PG 中

表 1

EXTRACTION OF PROSTAGLANDINS



LP means lower phase that formed by the mixture $CHCl_3$: CH_3OH : HCl-acidified water (pH 3.0) = 200 : 100 : 75, by volume

の分画，分別は薄層クロマトグラフィーによつた（表2）．シリカゲルで厚さ 0.25mm のプレートを作り，クロロホルム：酢酸エチル：エタノール：酢酸＝50：50：15：3 の展開溶媒により PG 各群の分画を行なう．Rf 値は（表3）のごとくで PGA；0.92，PGE；0.59，PGF；0.40であつた．薄層よりの PG の回収は0.5%酢酸エタノールを用いた．

^{3}H-PGE_1 および ^{3}H-$PGF_{2\alpha}$ を指標として用いた結果，抽出分離系における回収率は約90%であつた．また Radioimmunoassay[11)12)]は，抗 E_1 血清 OR 4-G-5 および抗 $F_{2\alpha}$ 血清 OR 1-G-6 と ^{3}H-PGE_1，^{3}H$PGF_{2\alpha}$，標識していない PG の存在または不存在下に 4°C で一昼夜反応させる．抗体と PG の結合体の分離法は dextran-coated charcoal に吸着させて遠沈除去する方法で行なつた（表6）測定は上清の結合体をジオキサンシンチレ

表 2

Identification of prostaglandins
by Thin Layer Chromatography

Silica gel containing silver nitrate
separation of compounds differing in the degree of unsaturation.

Ordinary silica gel
group separations PGE, PGF and PGA.

Experimental methods

glass plates　0.4×20×20cm.
0.4×10×20
0.4× 5×20

thickness of coating, approximately 0.25mm. using the Stahl's applicator.

1) 30g Silica gel G, H, HR ＞ mixed. 70-80 ml of water
2) silver nitrate (1-3 g), dissolve in the water.
3) activation by heating for 30 min. at 110-115°C
4) after development, the plates,
dried at room temperature
sprayed with 10% phosphomolibdic acid in ethanol solution.
heated for 15 min. at 120°C

Solvent system
$CHCl_3$: EtOAc : EtOH : AcCH=50 : 50 : 15 : 3

表 3　Rf values of Prostaglandins

Compound	containing 1g-$AgNO_3$		Ordinary Silica gel H
	Silica gel H	Silica gel G	
PGE_1	0.69	0.65	0.59
PGE_2	0.62	0.57	
$PGF_{1\alpha}$	0.50	0.44	0.40
$PGF_{2\alpha}$	0.38	0.30	
PGA	——	——	0.92

表 4　Specificities of antiserums for individual Prostaglandin
a. OR1-G-6(anti $F_{2\alpha}$)

PGs	Quantity of PG (g) on 50% inhibition		Rate of cross reaction($F_{2\alpha}$=100%)
E_1	100	$\times 10^{-9}$	0.04
E_2	300	$\times 10^{-9}$	0.01
$F_{1\alpha}$	0.22	$\times 10^{-9}$	18.2
$F_{2\alpha}$	0.04	$\times 10^{-9}$	100
A_1	≫		≪
A_2	≫		≪
B_1	≫		≪
B_2	≫		≪

表 5　b.　OR4-G-5 (anti E_1)

PGs	Ouantity of PG (g) on 50 % inhibition		Rate of cross reaction (E_1=100%)
E_1	0.8	$\times 10^{-9}$	100
E_2	230	$\times 10^{-9}$	0.25
$F_{1\alpha}$	2.5	$\times 10^{-9}$	32
$F_{2\alpha}$	1000	$\times 10$	≪
A_1	1	$\times 10$	80
A_2	350	$\times 10$	0.22
B_1	0.55	$\times 10$	145
B_2	60	$\times 10$	1.33

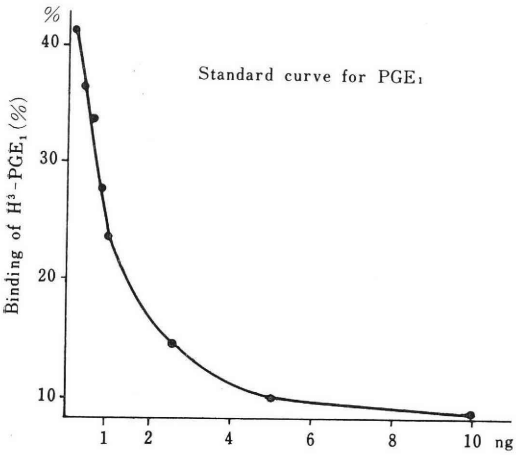


図　1

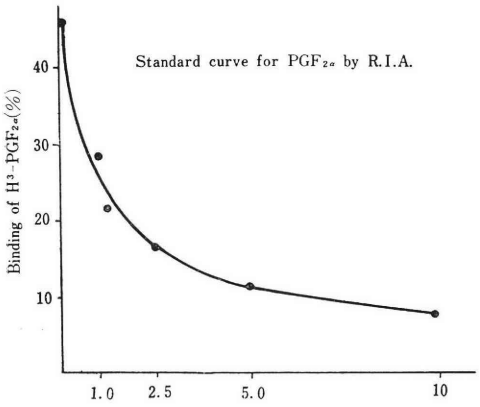


図　2

ーターに加えて sintillation cuonter で計測する．計数効果は約40%である．

OR 4-G-5 および OR 1-G-6 の cross reaction は（表4），（表5）である．検量線は（図1），（図2）である．

成績および考按

成績は（表7）のごとくである．I.U.D. 装着最初の推定排卵期の PG 濃度は，PGE_1 minimum 13.5ng/ml, maximum 580 ng/ml で $PGF_{2\alpha}$ minimum 1.0 ng/ml maximum 820ng/ml であつた．

I.U.D. 装着1ケ月以上経過した例では，PGE_1 minimum 5.3ng/ml, maximum 26.0ng/ml で $PGF_{2\alpha}$ は minimum 0.4ng/ml, maximum 32.0ng/ml であつた．

一方 I.U.D. 非装着例では，PGE_1 minimum 9.0ng/ml, maximum 204.5ng/ml, $PGF_{2\alpha}$, minimum 0.2ng/ml, maximum 306.5ng/ml であつた．

表 6

Procedure of radioimmunoassay
for Estimation of prostaglandins
Sample　100ul
add 100ul of H $PGF_{2\alpha}$ or PGE_1
add 100ul of dil Antisera
Incubation at 4°C for 24 hours
add 100ul of dextran coated charcoal
centrifugation (2500 r.p.m. 5min.)
Supernatant 300ul.
add 10ml of Bray's solution
Count for 5 min.

表 7

Case	I. U. D.		BBT	Prostaglandins	
				PGE_1 (mg/ml)	$PGF_{2\alpha}$ (mg/ml)
1	inserted	one month or more after insertion	18	5.3	1.8
2			16	11.0	2.5
3			16	16.0	1.2
4			7	20.0	32.0
5			22	26.0	0.4
6		at the ovulation term following insertion	12	13.5	1.8
7			16	21.0	2.5
8			13	30.0	1.0
9			15	71.0	121.0
10			14	108.0	268.0
11			8	430.0	800.0
12			10	580.0	820.0
13	non-inserted		17	9.0	0.2
14			17	14.0	8.0
15			15	15.7	1.4
16			11	19.6	1.8
17			14	21.0	70.0
18			15	29.0	16.0
19			12	62.0	12.5
20			14	204.5	306.5
21	Post Cesarean section		19	18.0	1.2

帝王切開術後19日目に頸管粘液を採取出来た例においては PGE_1 18.0ng/ml, $PGF_{2\alpha}$ 1.2ng/ml であつた.

I.U.D. の作用機序については, これまで排卵への影響, 卵管運動とくに卵の輸送および卵分割に対する影響, 着床および子宮内膜とくに脱落膜に対する影響あるいは子宮筋に対する影響, 子宮内膜の炎症説がある.

その中で PGs との関連で興味のもたれるのは, I.U.D. 装着による子宮腔分泌液への化学物質の放出と, それによる子宮, 卵管におよぼす影響で, その結果起こる着床への二次的影響である. 著者らは頸管粘液中に PGE_1 および $PGF_{2\alpha}$ を証明し, PGs と I.U.D. の避妊機序との関連, その由来について興味がもたれた.

成績は症例により一定せず, 未だ明確な結論をうるに至らないので更に症例を追加して検討したい.

稿を終るに当たり, 秦良麿教授の御懇篤なる御指導および御校閲に対して深く感謝の意を表します. I.U.D. 研究につき貴重な御助言をたまわりました石浜助教授並びに, 研究を進める上で直接御指導下さいました国本恵吉博士に深謝いたします. また数々の御協力をいただきました小野薬品工業株式会社に謝意を表します.

文 献

1) Mastroianni, L., Hongsanand. C.: Proceedings of the Second International Conference on Intra-uterine Contraception; p. 194, New York, 1964.
2) Greenwald, G. S.: J. Reprod. Fert. 9 : 9 (1968).
3) Batta, S. K., Chaudhury, R. R., A. J. ibid. 16 : 371(1961).
4) Doyle, L. L., Margolis, A. J. ibid. 11 : 27 (1966).
5) Doyle, L. L., Margolis, A. J. Science. 139 : 883(1963).
6) Doyle, L. L., Margolis, A. J. Proceedings of the Second International Confereuce on Intra-uterine Contraception: p. 185, New York. 1964.
7) Horton, E. W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 180 : 351(1971).
8) Chaudhury, R. R.: Cited from Roy, S., Das. R. Proceedings of the Ist Seminar on Reprod. Biol. p. 62, New Delhi, 1966.
9) Shaw, J. E. & Ramwell, P. W.: Meth. Biochem. Ann. 17 : 325(1969).
10) 平田文雄：医学のあゆみ, (81), 5 : 262(1972).
11) Caldwell, B. V.: J. chin. Endocr. Met., 33 : 171(1971).
12) Bernard, M. J.: Science (171) 5 : 494(1971).

Relationship between the contraceptive action of I.U.D. and Activity of Prostaglandins in Cervical Mucus

Norie Kawabata, Yoshio Kawai, Katsuo Omi

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

The mechanism of contraceptive action of Intra-uterine Divice (I.U.D.) is not yet clarified.

Concentration of Prostaglandin E_1 (PGE_1) and Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) in the cervical mucus at ovulation term was determined by Radioimmunoassay.

The cervical mucus of 20 patients have been analysed. They were divided into three groups; A, B and C.

Group A samples were obtained at estimated ovulation term from I.U.D. non-inserted women, group B from I.U.D. inserted women one month or more after insertion and group C from women at the ovulation term following insertion.

In cases of group A, the range of PGE_1 value was 9.0–204.5 ng/ml and of $PGF_{2\alpha}$ value was 0.2–306.5 ng/ml. In cases of group B, the range of PGE_1 value was 5.3–26.0 ng/ml and of $PGF_{2\alpha}$ value was 0.4–32.0 ng/ml.

On the contrary, in cases of group C, the range of PGE_1 value was 13.5–580.0 ng/ml and of $PGF_{2\alpha}$ value was 1.0–820.0 ng/ml.

In this study, the concentration of Prostaglandins were very various. Therefore, the relationship between the contraceptive action of I.U.D. and activity of Prostaglandins in cervical mucus could not been clarified.

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

脱落膜形成機序に関する研究

——第 1 報——

Studies on the Mechanism of Decidual Transformation in the Human Endometrium

—The first report—

慈恵会医科大学産婦人科
蜂屋祥一　塩塚幸彦　木下英夫
Shoichi HACHIYA　Yukihiko SHIOZUKA　Hideo KINOSHITA
中島敏男　楠原浩二
Toshio NAKAJIMA　Koji KUSUHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikeikai Medical College

人子宮内膜の脱落膜成立機序を解明し，脱落膜の妊娠成立に果たす意義を解明する目的にて，正常月経周期の分泌期末期内膜，妊娠初期内膜を採取し組織化学的，および，電子顕微鏡による超微形態学的検索を行ない，次のごとき結論を得た．

(1) 分泌期内膜は，腺上皮細胞，間質細胞ともに退行変性の所見を示したに反し，少なくとも壁脱落膜における腺上皮細胞，脱落膜細胞は細胞内小器官，特に糸粒体，粗面小胞体の発達が認められ，細胞間基質の膠原線維の発達と共に内膜の旺盛な増殖能，さらに機能亢進の所見を示した．

(2) 光学顕微鏡では連続する類似の形態として認められた脱落膜様細胞と脱落膜細胞は超微形態的には大きな差異を示し質的には異なつた細胞と考えられてよい．

(3) 脱落膜は妊娠周期の推移と共に形態的変化を示し，その妊娠成立，および，維持に有する存在意義の変化が確定された．

I. 緒　言

人子宮内膜が妊卵の着床発育に密接なる関係を有し，極言するならばそれを第一義の目的として，極めて巧緻な合目的と考えられる周期的組織変化，さらに脱落膜化を示すと考えられる．従来よりかかる見地から多数の研究が行なわれて来たが，人脱落膜に関する認識の度合いは必ずしも十分でないようである．

脱落膜化がいつ開始されるのか，いいかえるならば，妊娠成立機序の過程において，内膜の月経周期におけるどの時点で脱落膜化が開始されるのか，また，如何なる構成組織細胞から発現するか，さらにはいかなる機序にてその変化が惹起されるかといつた極めて基礎的な問題に関しても不明な点がなお多いと考えられる．月経周期における分泌性変化の進行過程において，間質細胞の脱落膜様変化が惹起され，さらに，これが脱落膜細胞へと変化していき，内膜の脱落膜化が起こるのではないかと形成に到る過程が，それらの示す形態的変化から極めてスムースに解釈されて来た感を深くする．はたして，いわゆる脱落膜様細胞と脱落膜細胞は単に成熟分化過程の時間的な差による形態変化と考えてよいかとの疑問も残つている．

また，胎児側よりみるに，胎盤の完成は妊娠16週前後といわれているが，それに対応する母体側の脱落膜は妊娠初期より経時的な変化を示さないのであろうか，むしろ，妊娠週数の推移と共にその機能的役割が変化し，それに伴い形態的変化も発現することは容易に推定される．

脱落膜形成の意義は，このような正常月経周期内膜より妊娠の初期に到る一連の形態変化を精密に追跡することによつて始めて解明し得るものと考える．

今回，著者らは，脱落膜形成機序解明への第一段階として，脱落膜様細胞，および，脱落膜細胞の細胞レベルにおける差異を明らかにし，さらにその意義を明確にし，かつ脱落膜の機能を解明するために，月経周期末期内膜，および，妊娠第5週より12週の内膜採取を行ない組織化学的検索を行なうと共に，電顕的にその微細構造の観察を行ない，問題点についての興味ある結果を得たのでここに報告する．

II. 検索材料ならびに検索方法

(1) 検索材料

可及的月経周期28日型の婦人の人工妊娠中絶術による掻爬材料，並びに摘出妊娠子宮例を検索の対象とし，対照としては子宮筋腫等の合併症により手術的に摘出された子宮で病変の子宮内膜におよんでいない分泌期後期の症例を比較検討した．詳細は表1に示すごとくである．

表1 検索対象

分泌期末期	4 例
妊娠第 5 週	2 〃
〃 6	5 〃
〃 7	4 〃*
〃 8	1 〃
〃 9 ～ 10	2 〃
〃 11 ～ 12	2 〃
計	20 〃

＊ うち1例は切迫流産

脱落膜は着床妊卵との位置的関係により被包脱落膜，床脱落膜，壁脱落膜の三部に区分されており，それぞれ組織所見が多少異なり，細胞の性格，機能の違いが推定されるのであるが，今回は電顕的検索を併わせ行なうことから技術的問題もあり，先ず壁脱落膜の観察を行なつた．分泌期後期においても，これに対応して緻密層，および海綿層上層を検索対象とした．

(2) 検索方法

光顕的には採取後直ちにホルマリン液，または Helley 液にて固定を行ない，Hematoxilin-Eosin 染色，Azan-Mallory 染色，Gitter 染色，P.A.M 染色（矢島）を行なつた．

電顕的には，2.5% Glutar aldehyde (pH 7.4 Cacodylate-Buffer) にて2時間固定後，同 Buffer にて洗浄，さらに1%オスミウム酸液（同 Buffer）にて固定を1時間行ない，エタノール系列脱水，エポン包埋を行ない Porter-Blum MT-I 型，およびII型 Ultramicrotom にて超薄切片とし，醋酸ウラニウム，水酸化鉛の二重染色を行ない，日立 HUIIB 型電子顕微鏡にて観察撮影を行なつた．また，電顕用標本の厚い切片をトルイジンブルーにて加温染色し，光顕的観察を行ない電子顕微鏡観察の参考とした．

III. 検索成績

(1) 月経周期（分泌期末期）

a) 光学顕微鏡所見

内膜は著しく肥厚し，緻密層，海綿層，基底層の3層が認められる．緻密層，および海綿層上層の血管周囲に排卵第10日目以後において脱落膜様変化の明らかな緻密層および海綿上層を検索対象とした．

腺上皮は，鋸歯状配列が顕著であり，かつ，腺管腔は拡大し上皮細胞は腔内に突出し，細胞質の扁平化，核の濃縮化等が認められる．間質細胞では，細胞質の増加，核の肥大と共に淡明化，また，円形化が認められ，脱落膜細胞類似のいわゆる脱落膜様変化を示し，特に被覆上皮直下の緻密層に著明に出現する(図1)．

P.A.M 染色 Gitter 染色にて褐色より黒褐色に染まる微細線維の存在を脱落膜様細胞周囲に認め，とくにこれらは被覆上皮直下に明らかであり，一部に網状の構造を示す部位も認められた（図2，3）．

b) 電子顕微鏡所見

光顕にて観察を行なつた同一症例にて，その緻密層部を別個に採取し，これの電顕による微細構造の観察を行なつた．

腺上皮細胞には明細胞，暗細胞が認められる．その数がはるかに多く認められる明細胞について観察を行なつたのであるが，少数の microvilli の存在，さらに微細な細胞質突起が認められ apocrine 様分泌の存在が推定される．細胞間は不規則な入り組みが認められ，desmosome が数ケ認められる．核は楕円形にて細胞質中央より下方，細胞基底側に存在し，粗面小胞体が嚢胞状一部無力性に拡大して存在する．ribosome の付着は少ない．ゴルジ装置が少数存在し，遊離の ribosome も認められる．注目すべきは糸粒体の膨化と cristae の破壊が認められる(図4)．

間質細胞では光顕的に，いわゆる脱落膜様細胞と呼ばれる形態を示す細胞の観察を行なつた．細胞質は増加，核は円形化し chromatin 減少を示す．管状の粗面小胞体，ribosome，少数の Golgi 装置が存在し，腺上皮細胞と同様に糸粒体の膨化，cristae の破壊があり腺上皮細

胞と同様に細胞変性の所見が認められた(図5).

(2) 妊娠例

i) 妊娠第5週例

a) 光学顕微鏡所見

腺管は分泌期末期に比すと鋸歯状配列は少なく，腺管腔は拡大し，上皮細胞は細胞質の肥大が認められ，細胞膜壁が明確に判別出来得る．核は円形，または楕円形にてその大きさを増し細胞内中央よりやや基底側に位置する．

間質細胞は細胞質の肥大，円形または類円形を呈する核の肥大があり，細胞配列は壁脱落膜ではやや粗である(図6).

P.A.M 染色にて黒褐色に染まる線維の網状構造が特に緻密層に顕著である(図7).

b) 電子顕微鏡所見

検索対象の項にて述べたごとく，壁脱落膜の緻密層の部位を検索対象とした．以下各妊娠週別におけるものも同様である．

腺上皮細胞：細胞質の増大，細胞内小器管の著しい増加が認められる．小管状の microvilli は月経周期末期よりその数が多く，不規則な走行を示し，細胞間の入り組みが軽度存在し，数々の desmosome が認められた．小管状の小胞体の増加，Golgi 装置も明らかに存在し，ribsome の増加がある．糸粒体は軽度膨大状であるが基質はその電子密度が増加しており cristae の乱れ破壊はない(図8).

間質細胞：主として脱落膜細胞であるが，分泌期末期に比して腺上皮細胞よりさらに顕著な変化を示した．細胞質の増大，細胞内小器管の著しい増加がある．核は円形，または類円形であり1～2ケの核小体と共に，核小体とは明らかに異なる円形の核内封入体(nuclear body)と呼ぶべき構造が認められた．

これは均一な微細線維状構造で中心部にやや電子密度の高い小顆粒状構造あり，周囲に明るい暈輪が存在する．

小胞体は，粗面小胞体が大部分を占め，一部に滑面小胞体を認めるが，内腔拡大し機能亢進が推定され，糸粒体は一部円形，一部小管状であり cristae の配列はやや不規則で基質の電子密度増加が認められる．遊離の ribosome も細胞質内に多数存在している．Golgi 装置はその数を増加し，かつ集団をなして細胞の一側に存在し，その配列より相互の機能的相関と細胞の極性の存在が推定される．細胞膜には微細な突起が多数存在し，さらに所々に微細な陥凹が認められる．細胞膜外層にそい約250～300mμ の電子密度の高い層状構造が認められた(図9).

ii) 妊娠6～8週例

a) 光学顕微鏡所見

腺上皮では，上皮細胞の腔内突出を減じ無力性の拡大を示す．

微密層にて，脱落膜細胞はその層が厚くなり，かつ配列は密となる．個々の細胞はやや細胞質の増大せる細胞を少数認むる以外は5週例とさしたる差異はない(図10).

P.A.M 染色では黒褐色にそまる細胞間線維の網状構造は5週例よりさらに発達し顕著となる(図11).

b) 電子顕微鏡所見

腺上皮細胞：microvilli はその数を減じ，細胞質突起等は認めず細胞間の入り込みも少ない．数コの desmosome が認められる．核は円形にて大型であり細胞中央に位置し，6～8週の時期になると1～2コの核内封入体が出現する．細胞内小器管はさらに増加するが特に小胞体の増加が顕著であり，嚢胞状または小管状の小胞体が層板状の配列をなし annulate lamella 類似の形態を示した(図12).

脱落膜細胞：妊娠第5週例とほぼ類似であるが，細胞質の肥大，細胞内小器管のさらに増加が認められた(図13).

iii) 妊娠9～12週例

a) 光学顕微鏡所見

腺管は迂曲を減じ無力性の拡大を示す．上皮細胞の腔内突出は無く上皮細胞はその形質においてやや萎縮状で細胞の高さを減じ，核は細胞基底部に近く存在する．脱落膜細胞はますますその層の厚さを増し配列は密となり，細胞質も肥大する(図14).

P.A.M 染色にて黒色に染まる線維の太く密な網状構造が認められ，いわゆる pavement-like form (舗石状構造) を示した(図15).

b) 電子顕微鏡所見

腺上皮細胞：細胞質はやや扁平化し細胞間の入り込みもほとんど認められない．少数の desmosome が認められ，短少な microvilli もその数が少ない．核はやや多形化を示し細胞基底部に近く存在する．一部の細胞では分泌顆粒が認められた．細胞内小器管はその数を著しく増加し，特に小円形または嚢胞状の粗面小胞体，小管状にて基質の電子密度の高い糸粒体の著しい増加があり lysosome の存在が認められた(図16).

脱落膜細胞：細胞質の増大，細胞内小器管の増加は6～8週例よりさらに顕著となる．特に小円形または嚢胞状の粗面小胞体と小管状構造にて基質の電子密度の高い糸粒体の著しい増加がある．Golgi 装置も数々の集団をなして存在し，粗面小胞体の存在部位との相関も含めて

脱落膜細胞の極性の存在を思わしめた．核内封入体，細胞膜外層にそつた電子密度の高い層の存在は妊娠5週以降の例とほぼ同様である(図17)．

IV. 考　案

妊娠により，子宮内膜が脱落膜変化を営み初期には妊卵の着床，発育の栄養母地として，さらに月数が進むと胎盤，卵膜の一部として胎児の発育経過に重要な役割を有しているであろうことは容易に推定されるところである．すでに，われわれは1969年度産婦人科学会臨床大会における子宮性不妊に関するシンポジウムで，妊孕性に関する内膜の持つ二つの機能，すなわち妊卵の着床と発育における腺と間質の果たす役割を明確にし，間質における脱落膜形成の意義についての解明に一つの足がかりをえた．

妊卵の着床を分岐点として同一の内膜が全く異なつた形態と機能の方向に分れる機転がどのようにして起こるかは極めて興味ある問題である．

このような観点から，子宮内膜の脱落膜化を機能的形態の面から追求することは，受容臓器の側からする妊孕現象の解明に必要欠くべからざるものということができる．

従来よりかかる見地から，子宮内膜の妊娠性変化，言いかえるならば，子宮内膜の脱落膜化が何時開始されるか，またいかなる機序にてその変化が惹起されるかに関して，多くの研究が行なわれて来た．ラット，マウス等の動物が用いられ，Loeb (1907)[1]，Shelesnyak (1952)[2]，(1961)[3]，(1963)[4]等の脱落膜腫形成，Zeilmarka (1963)[5]等の delayed-implantation の実験等が行なわれてかなりの程度まで解明されてきた．

人子宮内膜の脱落膜化に関しては，方法論の問題もあり back-ground のホルモン動態，子宮内膜の周期的組織変化，特に妊卵着床期と思われる月経周期21日前後の変化の追求等を行ない，その検索結果より脱落膜形成機序の推定が行なわれて来たが，当該組織である人子宮内膜における分泌期末期より妊娠時の逐日的推移による形態的変化を追求し脱落膜化の機序を論じた業績はきわめて乏しい．

堀 (1964)[6]は人子宮内膜の上皮細胞の変化を月経周期末期より妊娠初期に亘り詳細に追求し報告しており，渡辺等(1964)[7]は初期妊卵の観察より脱落膜化を論じている．

脱落膜細胞に関しては，月経周期末期に出現する脱落膜様細胞と脱落膜細胞との明確な細胞レベルにおける鑑別がなされていず，慢然と脱落膜様細胞と脱落膜細胞の同一視，または前者より後者への転換が極めて容易に移行惹起されると考えられて来たようである．

脱落膜細胞の性格について，Novak (1958)[8]は大形の多角形細胞，広い細胞質を有するモザイク，またはタイル様の構造を示し，内膜の表層上皮下の緻密層に存在するとしており，Massman (1937)[9]はこれを肥大した細胞質内に glycogen，または Lipid の蓄積を認め，円形または多角形を呈する細胞で，妊娠および偽妊娠，または人工的，病的に誘発された脱落膜腫において認められ，子宮内膜結合織細胞の変化したものと規定している．また，Hertig et al (1956)[10]は直径 40～50μ の明るい細胞質を有する多角形，または卵円形の子宮内膜間質細胞由来の細胞としている．永田(1966)[11]，後藤等(1967)[12]は共に妊娠初期脱落膜細胞と脱落膜腫形成時の脱落膜細胞の電顕的検索を行ないその両者に差を認め得なかつたとしている．しかしながら，人子宮内膜の脱落膜様細胞，妊娠初期における脱落膜細胞，ラッテ等の動物での偽妊娠，および妊娠時の脱落膜細胞などに関する研究は脱落膜の環境形成を分析し，その基礎的条件の設定に関する点での意義を認めるにやぶさかではないが，あまりに直截的に同一視することは種々問題があると思われる．また着床現象自体が，非常に動物の種属による特異性の強い現象であり，したがつて脱落膜形成機序，および胞胚着床に関与する脱落膜の機能的意義に関しても，必ずしも人におけるそれと同一に論ずることは出来ない．組織化学的検索，超微形態学的検索を含めてさらに詳細なる検討を要すると考えられ本研究の意義もそこに存在すると考えられる．

人における脱落膜様細胞と脱落膜細胞に関しては前述のごとく，前者より後者への転換が惹起されると考えられて来たが，月経周期21日頃と推定される胞胚の子宮内膜への着床，卵巣における妊娠黄体の形成，さらに胞胚に形成される原始トロホブラスト，または成熟トロホブラストよりの H.C.G の分泌等の一連の変化，影響を考えると交錯した複雑な関係を推定せざるを得ない．

Reeves (1971)[13]は，妊娠周期では排卵後8～10日目に既に Progesterone 濃度が非妊周期より高値であると報告しており，また Johansson (1971)[14]は妊娠例では排卵後10日目に血清中に H.C.G を検出しえたと報告している．このように妊娠周期では極めて早期，すなわち正常月経周期以内において，すでに back-ground のホルモン動態が非妊娠時と異なつて来ているとするならば，その効果が target organ である子宮内膜に及んでいることは十分に推定し得る．さらに月経周期21日頃とされている胞胚の内膜への着床という機械的刺激も加わり，脱落膜形成は相当に早い時期より開始されているのではないかと考えられる．

著者らの検索結果にても，正常月経周期後半に認められる腺上皮細胞は光顕所見にても明らかな退行変化を示し，電顕的には，糸粒体の膨化，cristae の一部破壊，基質の電子密度の減少，さらに，小胞体の無力性拡大像が認められた．糸粒体の膨化は Gansler, et al. (1956)[15] によれば細胞が退行変性する時の初発変化であり，小前(1968)[15]は月経直前，および剝脱再生期に糸粒体の著しい膨化と cristae の周囲への圧排，基質の空胞化，限界膜の一部破壊を認め退行変性の超微形態的現われとしている．著者らの得た結果も同様な所見と考えられる．小胞体では，一般に嚢胞状拡大は，内腔への貯留物を含有するため機能亢進の所見と考えられるが，自験例では，無力状の拡大を示し，ribosome の消失等により退行変化による所見と考えられる．

間質細胞は，光顕的には細胞質の肥大，核の大型化等，いわゆる脱落膜細胞様の形態を示したが，これを超微形態的に観察すると，糸粒体の膨化，cristae の一部破壊等退行変化の所見を示した．

蜂屋 (1966)[17]は，PAS 染色，UP 染色，ALPase 染色等の組織化学的検索を含めた詳細なる研究を行ない，月経前期を剝脱準備期と名づけ，間質細胞，結合織線維，血管等における退行変化を指摘しているが，本研究における腺上皮細胞，間質細胞の退行変化所見もこれを強く示唆するものと思われる．

妊娠内膜では，光顕所見にて腺上皮細胞の肥大，核の円形化があり間質細胞は肥大し，やや密に配列し，細胞間には PAM 染色で陽性の collagen fiber の密な網状構造が認められた．胞胚着床に対し，その保持と内膜自体の構築の強化といつた力学的意義を有していると考えられる．

電顕所見として，腺上皮細胞，間質細胞共に分泌期末期のごとく退行変性の所見はなく，機能亢進の所見を示した．特に小管状を呈し，基質の電子密度が高く，cristae の配列やや不規則な糸粒体，および小管状の粗面小胞体の発達，さらに腺上皮細胞のみならず間質細胞にても Golgi 装置の発達が認められた．椹木(1960)[18] Wienke et al. (1968)[19]によれば小管状にて基質の電子密度の高い糸粒体は正常月経周期の再生期より増殖期に発現するとしており，脱落膜の上皮細胞，間質細胞の機能亢進，増殖能の旺盛さを示していると考えられる．

核内封入体 (Nuclear body) に関しては Bouteille (1967)[20]によればこれを 5 型に分類し，腫瘍性変化または機能亢進せる細胞に出現するとしており，川瀬等(1971)[21]は，初期妊娠黄体細胞に Nuclearbody を認め，黄体細胞の機能亢進に一致せる構造であると論じている．脱落膜の腺上皮細胞，間質細胞に出現せる nuclearbody は，同様に脱落膜の機能亢進に一致せる構造と考えられる．

表 2　子宮内膜腺上皮細胞の変化

	分泌期末期	妊娠第 5 週	妊娠第 6 ～ 7 週	妊娠第 8 ～ 9 週
細胞遊離縁 microvilli	少い，多形性	やや多い，棍棒状，配列に乱れ	やや多い，棍棒状，配列に乱れ	少い，多形性，配列に乱れ
細胞側壁	やや迂曲，嵌入あり	やや迂曲し，嵌入は基底側にあり	やや迂曲	迂曲減少
核	類円形	類円形より不正形	類円形より不正形	類円形より不正形，凹凸多し
muclear body	な し	な し	あ り	あ り
mitochondria	円形，やや膨大	円形多し，やや膨大，基質の電子密度増加	円形多し，やや膨大，基質の電子密度増加	円形より管状，基質の電子密度高い
粗面小胞体	あ り	多 い	多い，一部小管状，層状配列	多い，小管状，層状配列
滑面小胞体	あ り 内腔拡大	多 い 内腔拡大	多い，著明に内腔拡大	あ り
ribosome	あ り	あ り	あ り	あ り
Golgi apparatus	あ り	あ り	あ り やや発達	多 い
lysosome	あ り	あ り	あ り	あ り
lipid	時にあり	時にあり	あ り	あ り
glycogen	少 い	あ り	多 い	あ り
顆粒体	時にあり	時にあり	時にあり	あ り
microtubule	あ り	あ り	あ り	あ り

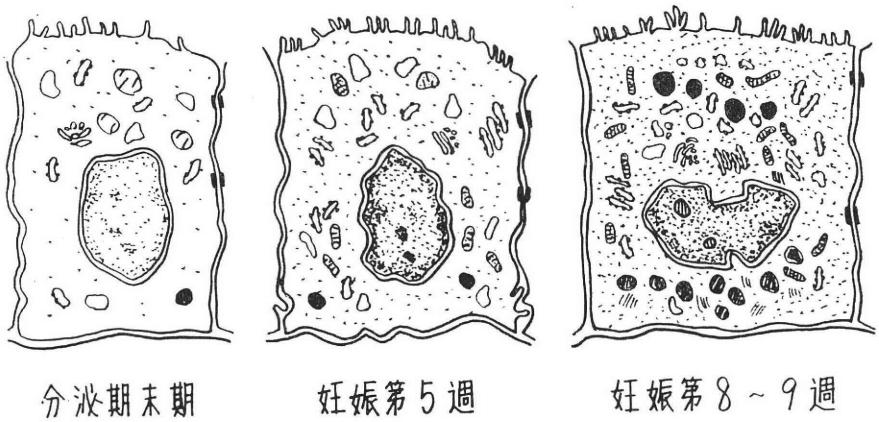


図 18 子宮内膜腺上皮細胞の変化

細胞膜外層にそつて発現せる電子密度の高い層状構造に関しては，長谷川 (1971)[22]は基底膜と云う表現を行なつておるが，基底膜は通常 Lamin densa，Lamina lucida の2層よりなるとされており，細胞膜外層にそい1層の電子密度の高い層のみが認められた本研究の所見にては，Cell Coat なる呼称が適していると考えられる．Cell Coat に関しては，電顕的組織化学による検索を現在施行中である．

従来より脱落膜化が惹起された場合，細胞自体は時期的推移において何らかの質的変化も示さないかのごとき概念が抱かれていたようであるが，自験例では表(2)，図 (18) の上皮細胞の変化に示すごとく，脱落膜は妊娠周期に伴いその形態的変化が認められ，あわせてその機能的変化が十分に推定される．特に腺上皮の機能と間質細胞の機能が各々異なつた時期にその主たる役割を果しているのではないかと考えられるが，この問題に関しては，光顕，電顕による組織化学的変化を追求中である．

V. 総括および結論

人子宮内膜における脱落膜様細胞と脱落膜細胞は光顕的には類似の形態を示すが，超微形態的には大きな差異を示し，特に機能的には異なる細胞と考えられる．

また脱落膜の腺上皮細胞および脱落膜細胞が旺盛な増殖能，さらに機能亢進の所見を示したのに反し月経周期末期の腺上皮細胞および脱落膜様細胞は超微形態的に退行変性の所見が認められた．この事実は，妊娠周期における脱落膜化は月経周期の相当に早い時期より開始されると考えられると同時に脱落膜様細胞と脱落膜細胞は質的に異なる細胞と考えるのが妥当であろう．

脱落膜は妊娠周期の推移と共に形態的変化を示しその機能的意義の変化が推定された．いずれにしても，着床機転には，胞胚はもちろん，内膜側も共に重要な機能的意義を有しており，両者の相関により着床が成立するのであるが，脱落膜化のメカニズムを解明することはこの着床現象における内膜の意義解明への第一歩となりうると思われる．

稿をおわるに臨み，種々御協力をいただいた日本医科大学第一病理矢島権八教授，椎原薫講師，電子顕微鏡室鈴木克哉技師に感謝致します．

本論文の要旨は第58回日本不妊学会関東地方部会で発表した．

文 献

1) Loeb, L.: Zbl. Allg. Path. Anat., 18 : 563 (1907).
2) Shelesnyak, M. C.: A. J. Physiol., 170 : 52 (1952).
3) Shelesnyak, M. C.: J. Reprod and Fertil., 2 : 438(1961).
4) Shelesnyak, M. C.,and Ciliane, T.: Acta Endoc. 43 : 462(1963).
5) Zeilmarka, G. H.: Acta. Endoc., 44 : 355 (1963).
6) 堀 洋二：慈大誌，79 : 180(1964).
7) 渡辺行正・堀洋二：産婦の実際，13 : 308(1964).
8) Novak: Gynecologic and Obstetric Pothology (1958).
9) Massman, H. W.: Contrih. Embryol., 26 : 29(1937).
10) Hertig, A. J. and Rock, J. et al.: A. J. Anatomy, 98 : 435(1956).
11) 永田源治：内分泌誌，41 : 1336(1966).
12) 後藤百代：産婦の進歩，19 : 342(1967).
13) Reeves, B. D.: A.J.O.G., 109 : 775(1971).
14) Johansson, E. D. B.: Acta. Endocr. Suppl. 155 : 74(1971).
15) Gonsler, H. et al.: Schweiz. Z. Path. Bakt., 19 : 217(1956).
16) 小前由雄：日産婦誌，20 : 741(1968).

17) 蜂屋祥一：第18回日産婦誌会宿題報告要旨，(1966).
18) 椹木　勇：内分泌誌，37：393(1960).
19) Wienke, E.C. et al.: A. J. O. G. 102：65 (1968).
20) Bouteille, M., et al.: J. Ultrastruc. Res., 19：474(1967).
21) 川瀬哲彦，橋本正淑：臨電顕誌，4：763(1971).
22) 長谷川潜：日産婦誌，23：241(1971).

Studies on the Mechanism of Decidual Transformation in the Human Endometrium —The first report—

S. Hachiya, Y. Shiozuka, H. Kinoshita, T. Nakajima and K. Kusuhara

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikeikai Medical College

The purpose of this study was to elucidate the mechanism of decidual transformation in the human endometrium and to clarify the role of the decidua in the establishment of the pregnancy.

Histochemical and electron-microscopic examination of the non-pregnant late secretory endometrium and of the early pregnant endometrium were performed and the following results were obtained.

1) The non-pregnant late secretory endometrium showed merely retrogressive degeneration of both the glandular epithelial and the stromal cells. In contrast, development of the cellular organelle, particularly of the mitochondria and endoplasmic reticulum in both the glandular epithelial and the stromal cells, and increase of collagen fiber in the intercellular space of the stroma were observed at least in portions of the decidua parietalis. In addition, evidences of active proliferation and elevated function of the whole endometrium were obtained.

2) Ultra-structural morphology demonstrated obvious difference between the decidua cells and the decidua-like cells which could not be distinguished from the former in the light microscopic examination. The decidua cells could be recognized as rather different cells from the decidua-like cells in nature.

3) Various changes of functions of the decidua during the pregnancy were postulated, as various morphological changes of the decidua were observed in the course of the pregnancy.

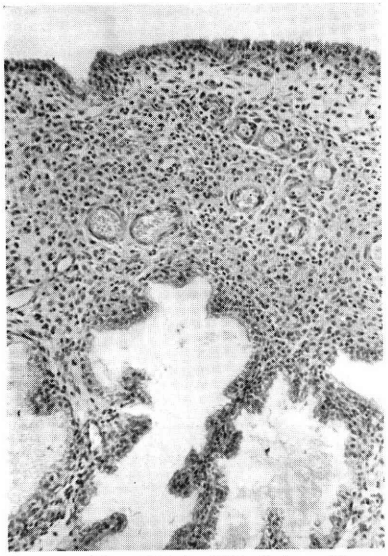


図 1　No. 375-2　HE 染色　40×

図 2　No. 375-2　PAM 染色　80×

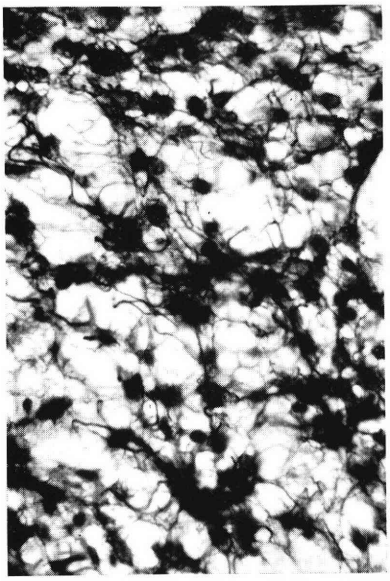


図 3　No. 375-2　Gitter 染色　×160

図 4　腺上皮細胞　6600×

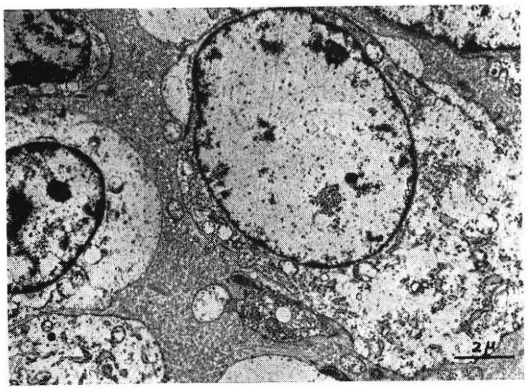


図 5　間質細胞　9000×

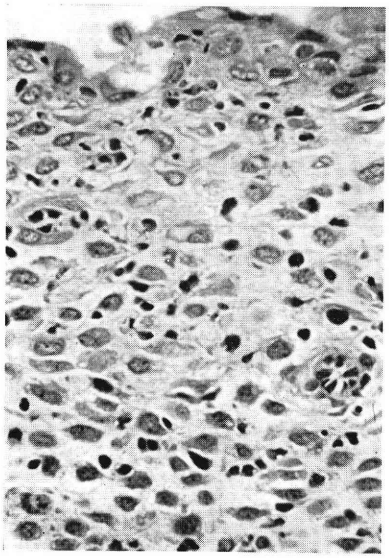


図 6　No. 40　HE 染色　160×

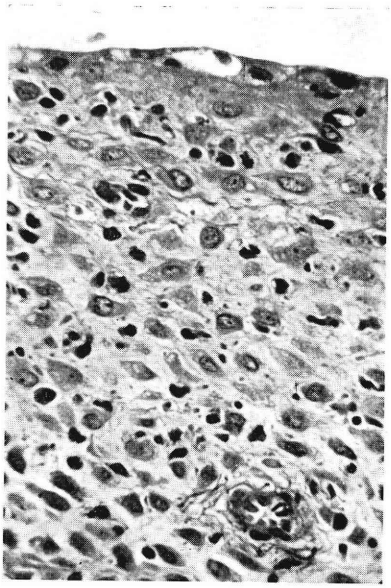


図 7　No. 40　PAM 染色　160×

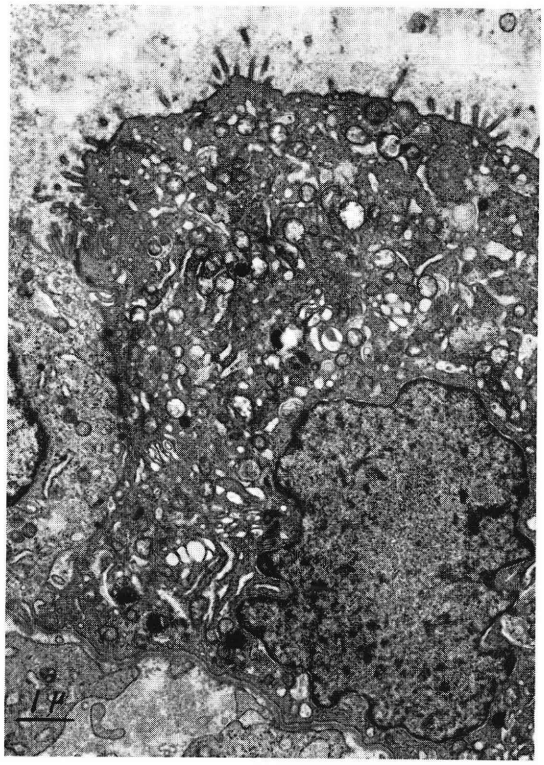


図 8　腺上皮細胞　10500×

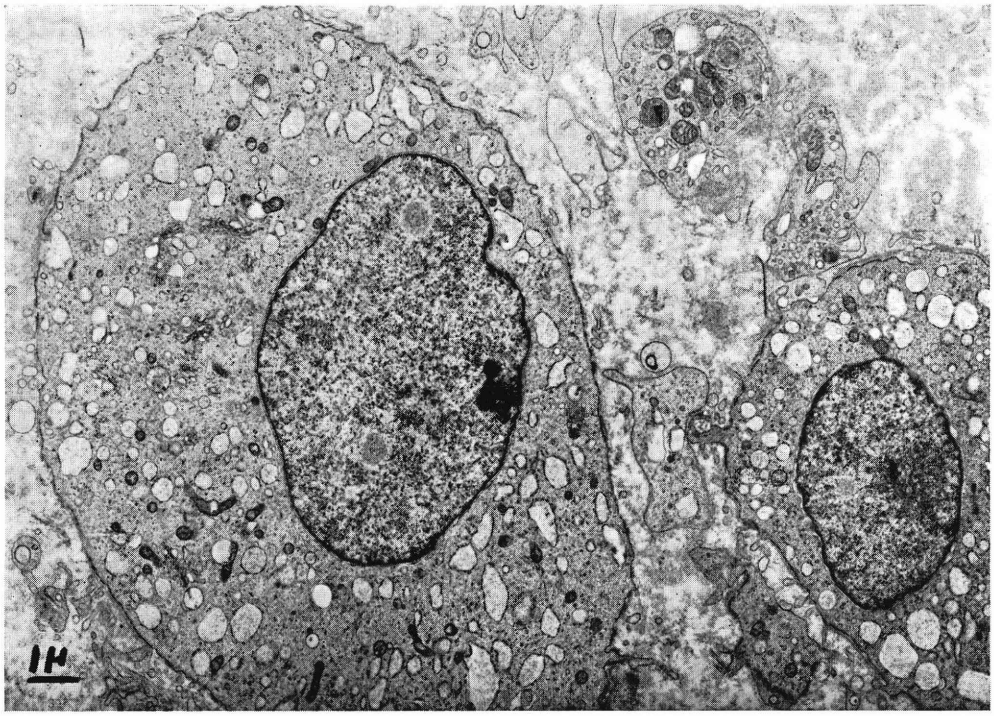


図 9　間質細胞　7500×

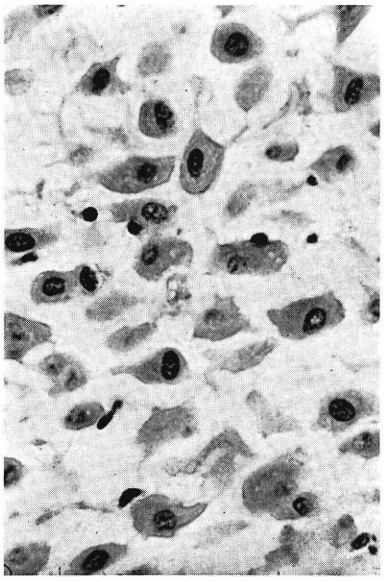


図 10　No. 30　HE 染色　160×

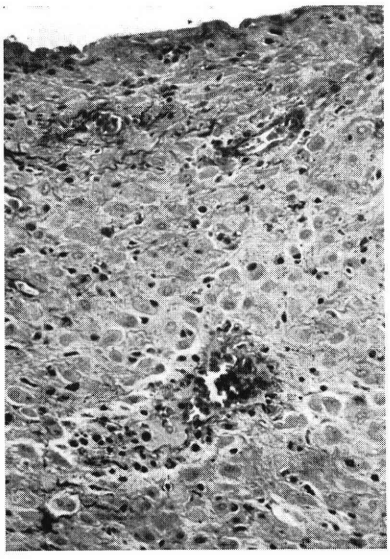


図 11　No. 30　PAM 染色　80×

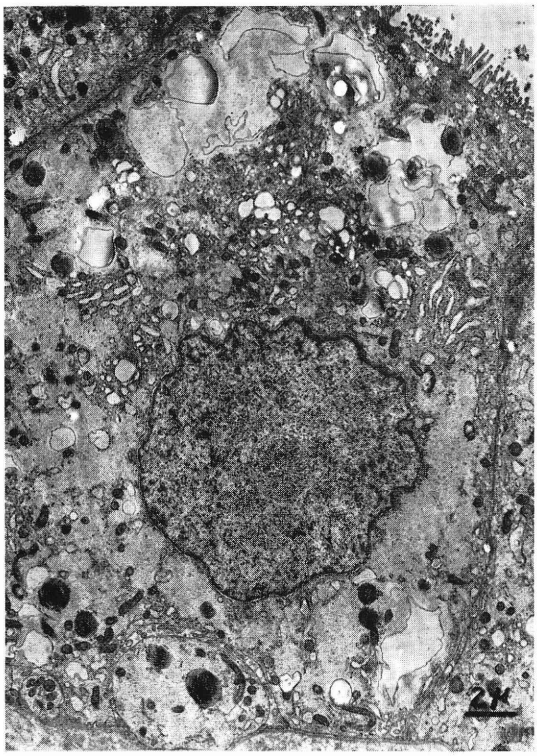


図 12　腺上皮細胞　5000×

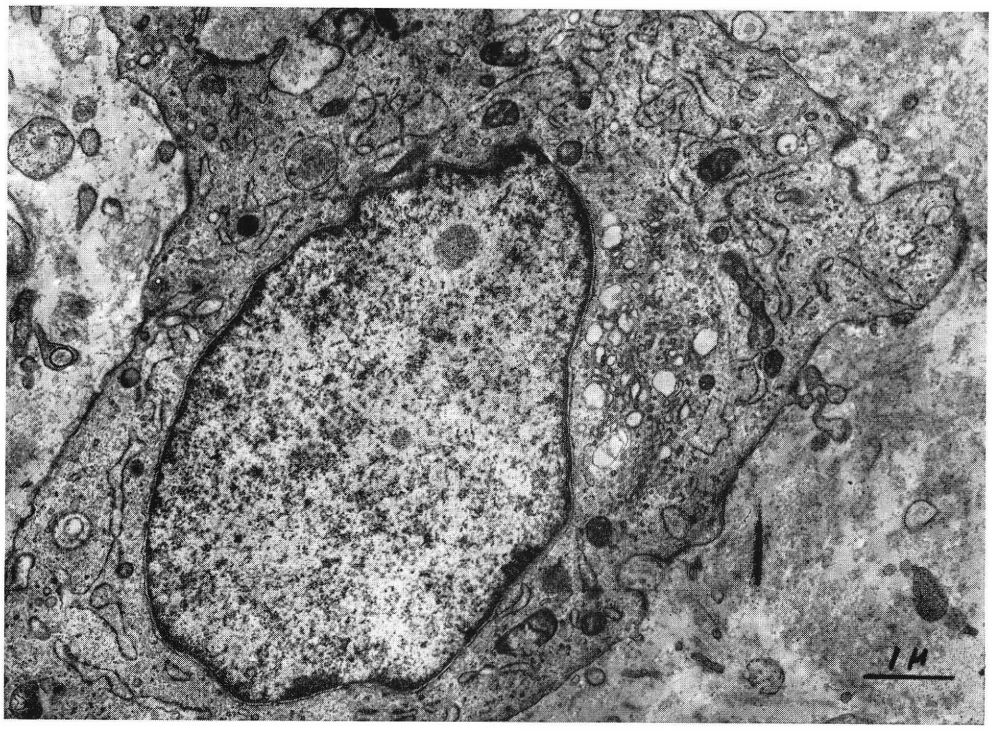


図 13　間 質 細 胞　13500×

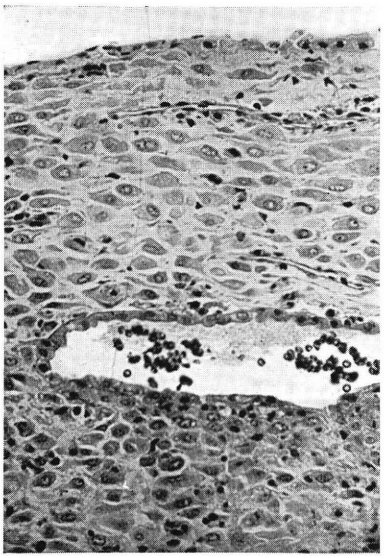


図 14 HE 染色 80×

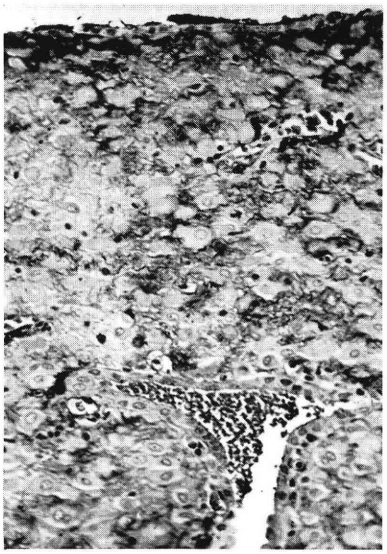


図 15 PAM 染色 80×

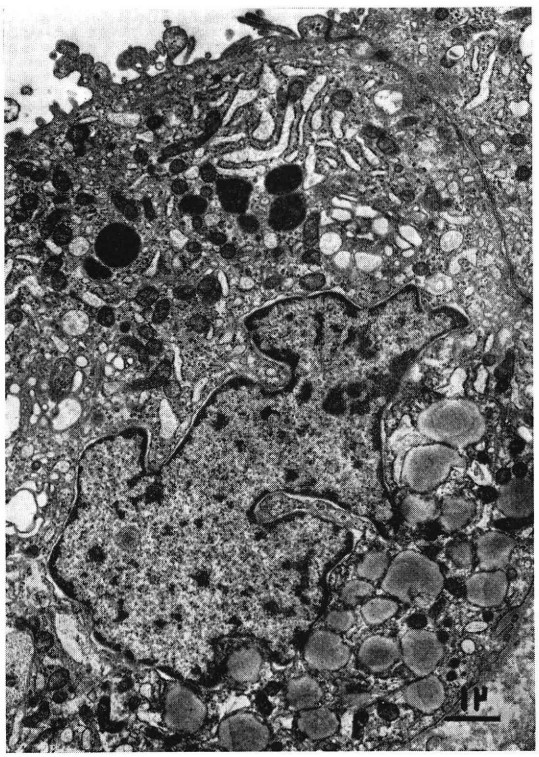


図 16 腺上皮細胞 10500×

図 17　間 質 細 胞　8800×

日本不妊学会雑誌
第18巻 第1号 1973

わが教室における昭和41～45年の外来不妊統計

Statistical Analysis on the Sterility in Our Clinic

京都府立医科大学産婦人科学教室（主任 岡田弘二教授）
小畑 義 石原貞尚 東山秀声
Tadashi OBATA Sadanao ISHIHARA Shusei HIGASHIYAMA
村上 旭 岡田弘二
Akira MURAKAMI Hiroji OKADA

(Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.)

昭和41年1月から45年12月までの5年間の教室外来不妊患者統計を報告する.

この期間の挙児希望者の総数は1065名，頻度は7.6%である．このうち不妊期間2年未満のものは17.0%に達する.

初診時不妊期間は2～3年がもつとも多く，ついで3～4年，2年未満の順となつている.

系統検査の結果，排卵障害は約10%，卵管疎通障害は26.3%に認められ，不妊期間2年以上のもので3，4群に属し，女性側に不妊原因を求められるものは43.8%であつた.

一方精液検査を施行した例の43.8%に著しい精子減少症（2000×10⁴/ml 以下）が認められた.

妊娠例は200例で排卵異常のみを不妊原因とするものの治療成績は妊娠率61.1%ともつとも良好であるが，卵管両側不通例および著明な精子減少症の妊娠率は低く，この方面の治療法の向上が望まれる.

I. はじめに

京都府立医大産婦人科学教室における外来不妊患者統計は昭和31年以来5年毎に報告してきた．今回は昭和41年～45年の5年間の成績について報告する.

II. 総外来患者に対する頻度

児を希望して来院したものの総外来患者に対する比率をみると1468/19300＝7.6%で，不妊期間，妊娠既往の有無別に示したものが第1表である．この表の児希望者数の段は外来患者数に対する比率を示すため各年度間の重複例を含んだ数値を示したが，これ以外の数字はすべて重複例を除外した.

III. 初診時年齢と不妊期間

初診時年齢の分布は第1図に示すようで原発不妊では25～30歳に急なピークを有し，これに対して続発不妊では26歳から32歳までになだらかなピークを有する.

初診時不妊期間については第2図に示すように2～3年がもつとも多く，ついで3～4年，2年未満，4～5年となつている．昭和31～35年の統計では3～4年にピークが見られたが最近は次第にこれが左に移行している.

IV. 系統検査の進め方

来院後は全例にBBTを記録させ，原則として排卵期前の頸管粘液検査からはじめる．Huhner test，BBT上昇4～12日目の内膜生検，月経直前～第1日の子宮頸管，膣内容物の結核菌培養，子宮卵管造影術ならびに通気法，精液検査などを行ない，症例によつては尿中ホルモン定量，血液，肝機能，甲状腺機能，副腎機能検査や睾丸生検などを行なつている.

第 1 表

年　度	外来総数	児希望者数	重複を除外	不妊期間 2 年未満		不妊期間 2 年以上	
				既往妊娠 (−)	既往妊娠 (+)	既往妊娠 (−)	既往妊娠 (+)
S. 41	4326	239	210	17	10	125	58
S. 42	4382	323	258	25	15	158	60
S. 43	4304	332	227	19	9	130	69
S. 44	3074	374	167	26	16	84	41
S. 45	3214	300	203	26	19	109	49
TOTAL	19300	1468	1065	113	69	606	277

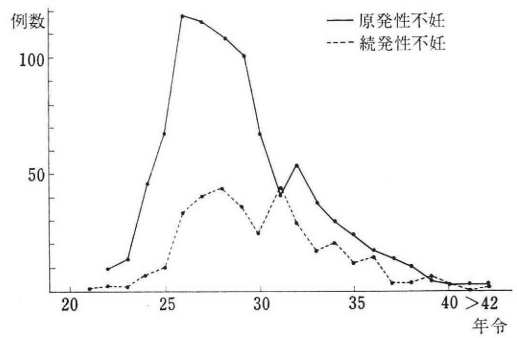


図 1　年齢分布 (1966～1970)

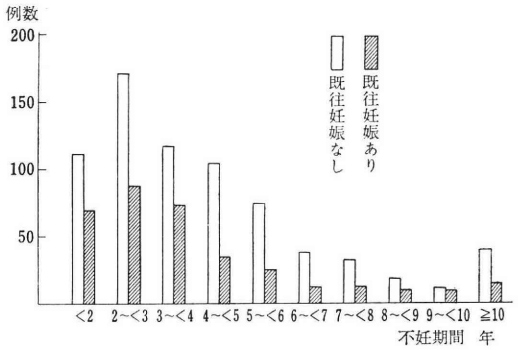


図 2　初診時不妊期間 (1966～1970)

V. 系統検査における成績

1. 排卵異常

BBT の観察により 2 相性の曲線 (平均低温相より 0.25°C 以上の上昇が 8 日以上続くときを 2 相性とした.) を年 6 回以下しか認めなかつたものをとつてその頻度を示すと第 3 図のようである. 不妊期間 2 年未満の症例に排卵障害の頻度が高いのは, 排卵障害が月経異常など患者の自覚症を伴うことが多く, 早めに受診することが多いためと思われる.

続発性不妊患者より原発性不妊患者に障害率が高く, かつ第 2 度無月経のような高度の排卵障害は圧倒的に原発不妊に多く認められた. 年 2 回以下の排卵, すなわちこれのみでも不妊の原因になると考えられる排卵障害は

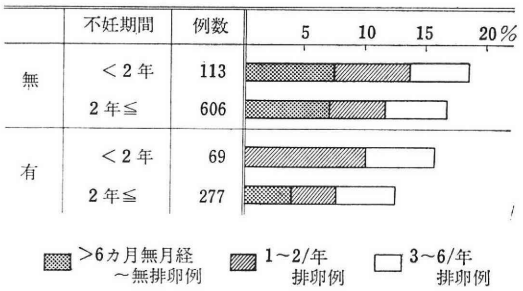


図 3　排卵異常の頻度

不妊を訴える患者の10%以上に認められることになる.

2. 卵管疎通性障害

卵管造影術による結果を既往妊娠の有無別に示したの

第 2 表　不妊患者における卵管造影術の成績

既往妊娠	成績 / 不妊期間	両側通過	一側通過	両側通過不良	両側不通	計	両側通過障害率
なし	< 2年	46	8	11	3	68	20.6%
	2年 ≦	246	70	61	50	427	26.0%
あり	< 2年	30	7	6	6	49	24.5%
	2年 ≦	105	29	33	23	190	29.5%
計		427	114	111	82	734	26.3%

が第2表である.

両側通過不良群（両側卵管の通過性が著しく不良であるもの，通過像があつても不良で，かつ時間経過による陰影の移動がなく癒着が強く疑われるもの）と両側不通群の両者を通過障害群とすると，卵管造影術を施行した734例中193例（26.3%）に不妊原因として卵管疎通性障害が関与していることになる.

卵管障害率は妊娠既往歴を有するものに高い．これは分娩，流産，人工妊娠中絶，子宮外妊娠中絶などの後の炎症や癒着の影響と考えられる.

なお，原発性不妊患者で両側不通像を示したもののうち結核性病変と考えられる子宮腔の変形萎縮，卵管の菊花蕾像，錆針金様像，レリーフ像などを示したものは8例に認められた．すなわち，原発性不妊患者の両側不通例の半数たらず（原発性不妊患者の HSG 施行例の7.5%）に結核が強く疑われた.

双角子宮は11例に認められ，子宮内腔の陰影欠損像は20例に認められた.

3. 既往疾患と卵管疎通性

既往疾患別に卵管疎通性障害率を示したのが図4，5である．既往妊娠のないものでは20歳以前の結核性疾患，

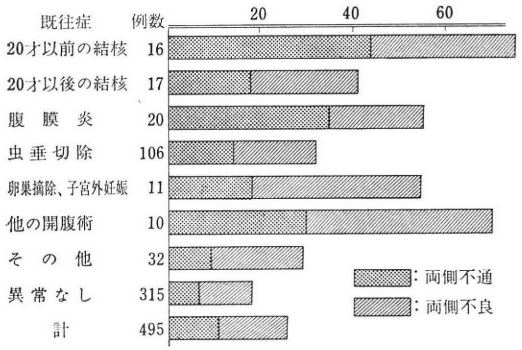


図4 既往症と卵管通過障害率（既往妊娠無し）

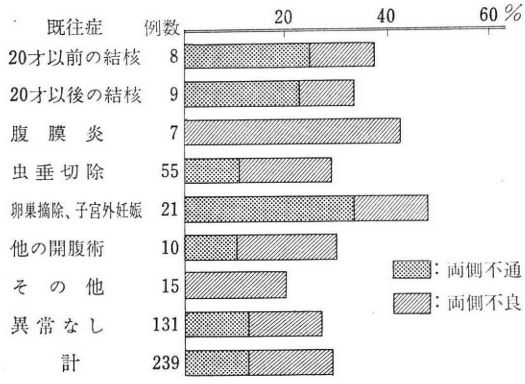


図5 既往症と卵管通過障害率（既往妊娠有り）

腹膜炎，開腹術の既往を有するものに疎通障害の頻度が高く，これに対して妊娠歴を有するものでは付属器摘出術をうけたものに疎通障害の頻度が高くなつている.

4. 子宮内膜因子

第3表に昭和44，45年の子宮内膜組織診の結果を示した．初回検査で腺，間質ともに異常像なく正常分泌期像を

第3表 内膜組織検査（昭和44，45年）

内膜診断 ＼ 既往妊娠	−	＋
初回検査 Normal dating 2日以内のズレ	53(8)	31(7)
初回検査 Normal dating 3日以上のズレ	32(8)	14(6)
初回検査 腺の拡張，萎縮，異型像	89(12)	30(6)
3回以上つづけてズレ	14(1)	5(2)
2～3回目は正常	20(7)	8(3)

（ ）内後に妊娠したもの

示し，内膜日付診と BBT-date（BBT が平均低温相より0.2°C 上昇した最初の日を BBT date 15日 とする）とのズレが2日以内であつたものがわずかに全体の30%程度にすぎず，検査例の半数足らずに腺の拡張や萎縮，異型像（二重像，inactive gland など），腺と間質の発育のズレ，炎症など異常像が認められた．次周期さらに次次周期と続いて検査することにより，その過半数は正常像をうることができる．そしてその後の妊娠成立の頻度からみる限りこのような内膜異常がとくに不妊の原因として重要であるとは考えられない結果が得られた.

5. 女性系統検査成績の分類

われわれは10年前より第4表のように分類しているので今回もその分類に従つて判定した．第1，2群はこれらの系統検査の結果からは著しい不妊原因が認められないもので，これに対し第4群はこのままでは妊娠の成立は不可能と考えられるものである．この分類の3，4群は女性側にその不妊原因を求めることができる.

今回の系統検査の結果は第5表に示すようである.

不妊期間の短いものにこれらの検査で異常を認めないものが高頻度で認められ，このままでは妊娠不可能と考えられる第4群は2年以上の原発性不妊患者にもつとも高頻度に認められた.

6. 男性因子

男性因子の検査としては精液検査を施行してその精液所見によつた．精液検査は4～5日間の禁欲の後，原則として用手法によつて採取せしめた．精液所見は禁欲期間を一定にしても検査の都度変動するもので1回の検査所見からその男性の受精能力を判定することは相当大きな危険を伴う．したがつて一般に精液所見を云々すると

第4表　不妊婦人の系統的検査による分類

検査項目＼分類		第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	第5群
内診		著変なし	強度の後屈 付属器腫脹 中等度発育不全	強度の 子宮発育不全 子宮の腫瘍		卵巣や子宮の欠損、鎖陰など
基礎体温		2相性 (7回/年以上)	3～6回/年 2相性 低温相延長 (4週以上) 高温相の低下 短縮(11日以下)	2回/年 以下2相性	全周期 1相または不定形	
内組織膜診	日付診断のズレ	3日以内	4日以上			
	炎症その他	異常なし	時に炎症あり	毎回慢性炎症	結核性内膜炎	
結核菌培養		−	−	＋		
子宮卵管造影術	卵管疎通性	両側通過	一側通	両側通過不良	両側不通	
	その他	特になし	中等度内膜不整像 子宮内陰影欠損像 脈管内侵入像	子宮内腔変形 著明な腹腔内 癒着像		
排卵期頸管粘液	細胞および細菌の存在	−～±	＋	＋＋		
	結晶形成	＋＋	＋～±	−		

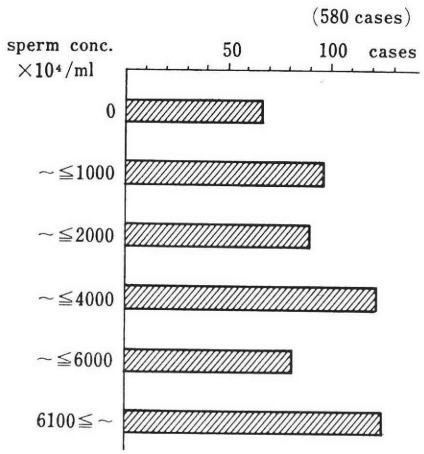
第5表　不妊患者の系統的検査による分類

(%)

不妊期間	既往妊娠	分類＼例数	1群	2群	3群	4群
＜2	−	69	23.2	33.3	27.5	15.9
	＋	47	21.3	46.8	21.3	10.6
2≦	−	458	15.7	40.6	20.7	22.9
	＋	207	18.4	37.7	26.1	17.9

第6表　精液検査受診状況

不妊期間	妻の成績	例数	未検率
2年≦	1.2群	374	24.1%
	3.4群	291	31.3%
＜2年	1.2群	71	38.0%
	3.4群	45	40.0%



≦2000×10⁴/ml：43.4%
≦4000×10⁴/ml：64.5%
≧6100×10⁴/ml：21.6%

図6　精液検査

きは頻回の検査を行なつて判定の誤りを防くことが必要である．しかし男性検査は時に困難で1回の検査のみにおわる例も多いので，今回は初回検査の成績と種々の因子との関連性をみることにした．

男性精液検査を施行することができたのは580例で，全体の55%にすぎず，妻の子宮卵管造影術が73%に施行しえたのと比して，その協力が得られ難いことを示している．妻の分類別にその未検率をみると表6のようで，不妊期間2年未満では男性受診率は悪く，妻に不妊原因の判明した3，4群では検査を拒否するものが多くなつている．

580例の初回精液検査の精子濃度を第6図に示す．無

第7表　原発性不妊患者における男女両性不妊検査結果相関表（不妊期間2年以上）

精子濃度×10⁴/ml ＼ 女性分類	1	2	3	4	不　明	TOTAL
6100≦～	3(2)	22(9)	17(6)	26(5)	3(1)	71(23)
～≦6000	7(2)	16(1)	7(4)	12(2)	0(0)	42(9)
～≦4000	7(1)	30(7)	19(6)	12(1)	1(0)	69(15)
～≦2000	5(2)	27(3)	12(2)	7(1)	2(0)	53(8)
～≦1000	17(2)	35(3)	11(1)	5(0)	1(0)	69(6)
0	18(0)	13(0)	10(0)	2(0)	11(1)	54(1)
不　明	15(2)	43(7)	19(4)	41(3)	130(5)	248(21)
TOTAL	72(11)	186(30)	95(23)	105(12)	148(7)	606(83)

( ) 内　妊娠例

精子症は67例存在し，精子濃度6100×10⁴/ml以上で，まず正常と考えられるものは21.6%にすぎない．妻の側に不妊原因の認めがたいもの，つまり男性側に不妊因子の疑われる症例が高率に検査対象になつていることを考慮に入れてもなお相当高率に精子減少症が存在することがうかがわれる．

7．男，女不妊因子の相関

不妊期間2年以上の原発性不妊患者について前述の女性系統検査分類と夫精子濃度との相関表としてまとめたものが表7である．女性3，4群に属する252例は不妊原因を女性側に求めるべきもので，精子濃度2000万以下の176例は男性側に不妊原因ありとしてよいと考えられる．両性にほとんど原因のみられないものは25例で，これに対し，両性ともに不妊の原因を負うべきものも47例みられる．

夫の精子濃度6000×10⁴/ml 以上で妻が1群および2群のもの，すなわち，これらの検査結果から両性ともに不妊の原因と考えられるものをほとんど見出し得ないものの比率を表8に示す．不妊期間2年未満のものでは両方異常なしが相当多く認められるのに対し，2年以上の群では著明に減少する．なおこの両性異常なしの46例中41.3%に後に妊娠の成立が確認された．検査後来院せぬため結果が確認されないものを加えるとおそらくもつと高い妊娠率が得られるものと考えられる．

第8表　不妊原因不明群
夫≧6000×10⁴/ml

不妊期間	既往妊娠	女性分類 ＼ 検査終了例数	1　群	1，2群
＜2年	－	46例	3例 (6.5%)	7例 (15.2%)
	＋	26	1例 (3.8%)	2例 (7.6%)
2年≦	－	340	3例 (0.9%)	25例 (7.4%)
	＋	134	1例 (0.7%)	12例 (9.0%)

(女性 1および2群，夫 60×10⁶/ml 以上，計46例 妊娠成立：41.3%)

8．妊娠率

昭和46年10月末日現在で，この統計に含まれた不妊婦人のうち妊娠成立の判明したものは200例である．これを不妊期間，既往妊娠の有無別にみると表9のようで2年未満に妊娠率が高く，2年以上では続発性不妊患者に妊娠率が高い．しかし妊娠率を云々するにはその予後が十分に観察されている必要がある．昭和43，44，45年度

第9表　妊　娠　率

不妊期間	既往妊娠	例　数	妊　娠　率
＜2	－	113	31.9%
	＋	69	23.2%
2≦	－	606	13.7%
	＋	277	23.5%
計		1065	18.8%

第10表　不妊患者の予後
(S 43～45，不妊期間2年以上のもの)

年　度	S. 43	S. 44	S. 45	Total
例　数 ＼ 予　後	206	125	155	486
妊娠成立	17.0%	13.0%	16.9%	15.9%
6カ月以内に中止*	50.0	46.3	29.2	42.4
治療の見込みなく中止	5.8	9.8	11.3	8.5
6カ月以上観察	27.2	29.3	41.6	32.3
中止例*を除いた妊娠率	34.0	22.7	23.9	27.7

*：このうち約半数は検査を全くうけず，初診のみ，ないし2～3回の来院で中止した．

について，不妊期間2年以上の不妊患者の通院状態を示したものが第10表である．昭和43，44年が大学紛争のため昭和45年の成績と大きく異なつているが，検査をうけることもなく，1～3回程度の来院で通院を中止したものは全体の20～25%，検査中，あるいは検査を終了してまもなく，初診後6カ月以内に通院しなくなり予後の不明なものは20%程度で，不妊期間2年未満のものでは十分な経過観察ができなかつたものがさらに多くなつている．初診後6カ月以内に通院を中止したもの（無精子症，結核などのため治療の見込みなく中止したものを除く）を除外して妊娠率を算定すると最下段のようで，不妊期間2年未満の114例では妊娠成立ないし6カ月以上観察し得たものは61例，妊娠例は41例で65.6%が妊娠していることになる．遠隔成績把握の必要性が痛感される．

VI. 妊娠例の検討

妊娠した200例について，不妊期間と初診から最終月経までの期間の関係について調べたのが第11表で，初診後6カ月までに妊娠の成立しているものが93例と半数に近く，この傾向は不妊期間の短いものに顕著である．このような不妊期間の短いものに初診後6カ月以上での妊娠例が減少するのは，経過観察中に中止するものが多いことも一因となつている．これに対し不妊期間の長いものほど熱心に通院するため妊娠の確認がより確実に行なわれるので初診後1年以上経ての妊娠例が増加している．

第11表　妊娠例における不妊期間と妊娠成立までの期間

初診時不妊期間 / 初診から最終月経まで	1年未満	1年～<2年	2年～<3年	3年～<5年	5年以上	計
≦3カ月	7	18	18	20	6	69
3月<～<6月	1	5	10	5	3	24
6月≦～<1年	2	7	18	8	9	44
1年≦～<2年	2	5	11	19	4	41
2年以上	1	4	3	10	4	22
計	13	39	60	62	26	200

この表は短期間で治療をやめることなく長期間にわたる処置指導が必要であることを示している．

次に妊娠例について効果があつたと思われる処置を示したものが第12表である．検査中あるいはまだ治療を行なわないうちに妊娠したものが81例認められた．このうちHSGの直後（施行の周期）に妊娠したものが13例にのぼつている．排卵誘発が妊娠の成立の因となつたと考えられたものは46例に達した．通水，卵管開口術など卵管疎通性を改善したのちに妊娠したものは35例であつた．人工授精により妊娠したものは12例であつて，人工授精を行なつていたが中止した周期に妊娠したものが18例と皮肉な結果が得られた．

第12表　妊娠成立に効果的であつたと考えられる治療

治療 / 不妊期間		<2年	≧2年	計
未治療		11	9	20
検査中（HSG 施行周期に妊娠）		19（5）	42（8）	61（13）
排卵誘発	卵巣楔状切除術	2	4	6
	クロミッド	8	23	31
	その他の薬剤	3	6	9
	計	13	33	46
排卵誘発後の自然排卵		3	7	10
黄体ホルモン		2	7	9
通水，卵管疎通術		8	27	35
人工授精（AIH）		1	11	12
人工授精後性交		3	15	18

（12例は治療重複）

VII. 障害部位別妊娠率

1. 排卵異常群における妊娠率

排卵異常の程度と妊娠率の関連を第13表に示す．2年未満で来院したものは妊娠率が高率である．そして排卵異常の程度と妊娠率にはほとんど相関関係が認められない．昭和40年頃から使用されはじめた種々の排卵誘発剤はそれまでの製剤と異なり高率に排卵を誘発し得るようになつた．そして排卵異常は症状として自覚されやすいので患者の通院状態も良好なものが多いこともあつて高い妊娠率が得られる．そしてこれら排卵障害例のうち，排卵障害以外の重篤な不妊因子，すなわち両側卵管不通例，精子減少症（1000万/ml 以下）を合併するもの，および初診から3カ月以降来院せず予後不明のものを除外すると第13表の下段は左から63.9%，64.7%，55.8%，

第13表　排卵異常と妊娠率

排卵の頻度 / 不妊期間	3～6/年	1～2/年	－（>6M）	計
<2年	10/11	5/14	6/10	35例 60.0%
≧2年	13/44	17/38	18/54	136例 35.3%
計	55例 41.8%	52例 42.3%	64例 37.5%	171例 40.4%

計61.1%と非常に高い妊娠率を示すことになる.

2. 卵管疎通性と妊娠率

卵管疎通性と妊娠率の関連を第14表に示す. 両側不良群および両側不通群は明らかに妊娠率が低下する. 両側不通群では原発性不妊患者に3例, 続発性不妊患者では2例がいずれも卵管通水による治療の後に妊娠している. しかし前述の結核が強く疑われた24例は通水術を施行したものにも妊娠例はみられなかつた.

第14表 卵管疎通性と妊娠率

既往妊娠＼疎通性		両側通	片側通	両側不良	両側不通
無	例数	292	78	72	53
	%	24.0	21.8	15.3	5.7
有	例数	135	36	39	29
	%	32.6	30.6	23.1	6.9

卵管疎通性とは無関係であるが, HSGにより双角子宮と診断された11例のうち妊娠の判明したものは2例, 子宮内腔に欠損像がみられ内腔癒着の疑われた20例中6例が妊娠している. このような症例についてはまた別の機会に報告する.

3. 精子濃度と妊娠率

初回精液検査時の精子濃度と妊娠率をみたものが第15表である. 全体的にみると精子濃度2000万/ml以下で妊娠率は低下し, それ以上ではほとんど差がみられない.

第15表 精子濃度と妊娠率
(初回検査成績による)

精子濃度	例数	妊娠例	(%) 妊娠率	(%) 1.2群のみの妊娠率
0～＜100	69	3	4.3	5.3
～≦1000	94	10	10.6	16.9
～≦2000	89	20	22.5	
～≦4000	122	39	32.0	29.1
～≦6000	81	25	30.9	
6100≦～	125	36	28.8	41.3

精子濃度の高いものには女性側の障害が多いので, 女性に障害のほとんど認められない1, 2群のみについて夫精子濃度と妊娠率をみると, 表の右端のように精子濃度の高くなるとともに妊娠率も高くなつているのがみられる. これに対して妊娠率の低下が認められる精子濃度2000万/ml以下の夫を有する婦人を除外して女性分類別に妊娠率をみたものが第16表である. 不妊期間による差はみられるが, 他は原発性不妊患者の4群に妊娠率の低下がみられる程度で大差がない. これは女性不妊の場合

第16表 女性系統検査による分類と妊娠率
(sperm conc. ≦2000×10⁴/mlを除外)

既往妊娠		−		+	
不妊期間	分類	例数	妊娠率 %	例数	妊娠率 %
＜2	1	10	40.0	9	44.4
	2	18	44.4	18	38.9
	3	14	21.4	9	22.2
	4	10	60.0	4	25.0
2≦	1	32	21.9	32	28.1
	2	111	21.6	53	28.3
	3	62	32.3	45	28.9
	4	91	12.1	34	29.4

前述したように最近治療が容易になつた排卵障害がふくまれることによるものであり, これに対して男性不妊は種々の治療法によつても精液所見の著明な改善はなかなか困難なため, 女性側に大きな異常のない群ではその妊娠率は男性側因子, すなわち精子濃度に支配されることを示している.

4. 妊娠例の予後

妊娠例200例のうち, その後の妊娠経過の判明している130例についてその予後をみると第17表のようで, 既往妊娠のないものでは生児を得たものと流産に終つたも

第17表 妊娠例の予後

既往妊娠	予後			
−	生児	56		
	流産	25	次回 生児	11
			次回 流産	1
+	生児	27		
	流産	12		

のとの比率は2：1であるのに対し, 既往妊娠のあるものではこの比率が3：1となり, 原発性不妊患者ではせる. そしてこの流産した症例のうち12例は再び示していつかく妊娠しても流産に終るものが多いことを妊娠し, これらのものは1例を除いてすべて生児を得ている.

VIII. 考 案

児を欲して来院した患者の総外来患者に対する比率は昭和31～35年, 6.6%, 昭和36～40年6.0%に比して7.6%と今回は増加の傾向を示している. これを他の報告例と比較すると田中[3] 30.4%, 坂倉[4] 19.9～27.3%, 林[5] 12.8%, 楠田[6] 10.9%, 西村[7] 8.8%, 岡村[8] 8.5%, 本田[9] 7.0%, 赤須[10] 5.7%, 品川[11], 野田[12], 新野[13]らは4%余, 舘野[14] 2.0%, 石橋[15], 庄司[16], 久世[17],

井下田[18]，中村[19]らは２％以下と病院の性格によつてその比率も大きな差がみられる．

初診時年齢は前々回報告[1]に比して明らかに若年側への移動が認められる．このことはすでに前回報告[2]においても認められ，最近の報告[6][7][20]も同様の傾向を示している．

また不妊期間２年以内に児を望んで来院するものも次第に増加し，この期間の挙児希望者の17.0％（既往妊娠歴なし：15.7％，既往妊娠歴あり：19.9％）をしめており，ことに妊娠歴を有するものに２年未満で来院することが多いのは前回，前々回の報告と同様である．

不妊の系統検査のうち女性側検査によつて判明する因子として卵巣因子，卵管因子，内膜因子，頸管因子などがある．このうち卵巣因子ことに排卵障害は不妊患者の約 10 ％に認められ，ことに原発性不妊患者に頻度が高い．村上[21]は排卵異常のみを主な不妊原因とする患者の治療成績を検討し，昭和40年までの妊娠率が48.8％であるのに対し，昭和41年から44年までの妊娠成立は65.7％と優秀な排卵誘発剤の登場により明らかに最近妊娠率が上昇していることを指摘している．このような排卵異常における治療成績の向上は不妊患者の妊娠率を向上させたもつとも有力な因子となつている．

これに対し卵管疎通性障害は卵管造影術施行例の26.3％に認められ，女性側不妊因子として最大の頻度を示した．結核性病因と考えられる卵管の特異な像や子宮腔の変形像は，全例原発性不妊に認められ，また原発性不妊患者で20歳以前の結核性疾病の既往を有するもの（ことに胸膜炎，腹膜炎）では疎通障害率が非常に高くなつている．そしてこれら結核性病変の認められる症例では，通水術その他の疎通性改善のための治療が無効に終るものがほとんどで，不妊ことに原発性不妊患者における結核性疾病の既往の重大さが示されている．続発性不妊患者の既往症のうち付属器摘除術は通過障害をのこすことが多い．外妊手術後の疎通性障害は術後の癒着が原因となつたものもあるが，疎通障害のあつた卵管が既往外妊の因となつたことも当然考えるべきである．疎通障害例の既往症を検討すると圧倒的に虫垂炎の頻度が高く，このため虫垂炎を疎通障害の原因として考えるものもあるが，虫垂切除の既往を有する婦人の疎通障害率は腹膜炎を合併せぬ限り高くないことはすでに報告[1][2]したが，今回も同様の結果が得られている．

子宮内膜の周期変化については Hitschmann-Adler[22] 以来多くの研究報告があり，1950 年 Noyes[23] らにより日付診断が確立された．本邦においても渡辺[24][25]，蔵持[26]らの詳細な報告がある．受精卵の着床にもつとも適した内膜は正常に発育した分泌期内膜であることは確実であるにしても，どのような内膜異常がどの程度不妊の原因となるかについては著者ら[27]がすでに報告したようにまだまだ検討されなければならない多くの問題を残している．不妊因子としての内膜異常の頻度は，内膜の採取時期，判定基準の違いにより報告者[7][28]-[35]によつて 11.1％～58.0％とさまざまであり，今回の本統計においても高頻度の異常内膜が見出されたが，頻回の検査により正常日付像を得るものが多く，また妊娠成立の率にも大差を見出すことができなかつた．このようなことから不妊患者における内膜異常は１～２回の内膜バイオプシーの結果から判断することなく，異常ないし日付けのズレの認められたものには頻回の検査が必要であり，さらに不妊に関連する異常像はもつと細かく分類して検討する必要がある．治療のための適当な progestogen の選択は今後にのこされた課題である．

男性側因子として精子濃度のみをとつて考えてみると精子濃度 20×10^6/ml 以下の精子減少症は今回検査し得た夫の43.4％に認められ，この結果は昭和 35 年までの 48.9％，前回報告の44.5％とほぼ同様の成績であり，検査対象が女性正常側にかたよつた傾向があるとはいうものの不妊夫婦の少なくとも 30 ％以上に精子濃度 20×10^6/ml 以下の夫が認められるということになる．精子濃度はたとえ禁欲期間を一定にしても検査の都度大幅に変動することはすでに村上[36]が報告したとおりであり，また検査の結果ほとんど精子の認め難いような症例にもまれに妊娠が成立することもある．そこで一般には１回の精液検査のみでなく頻回の検査を行なうことにより判の誤りを防いでいる．しかし前述したように男性精液断検査はしばしば困難なことがあるので本統計ではすべて第１回の検査所見によつて分類した．女性に著明な不妊原因を認めない第１，２群に関する限り精子濃度はその妊娠率を左右するという結果が得られた．このことは精液検査ことに精子濃度はたとえただ１回の検査成績でもその予後を推測する上に役立つこと，したがつて不妊の検査には不可欠のものであることを示すとともに，男性不妊の治療法に著効を示すものが確立されていないことを示すものである．障害部位別妊娠率の項にみられるように排卵異常に関しては現在すぐれた成績をあげ得るようになつたが，男性不妊についての有効な治療法の確立が切望される．

IX. まとめ

わが教室における昭和41年より45年までの５年間の外来不妊患者を統計的に観察して次の結果をえた．

1)　この５年間の挙児希望者数は1065例で，その間の延べ患者数は，同期間の外来患者総延べ数の 7.6％にあ

たる.

2) 初診時年齢は妊娠歴のないものでは25歳から30歳にピークがあり，妊娠歴を有するものでは26歳から32歳までになだらかなピークを有する.

不妊期間は2～3年のものがもつとも多い.

3) 不妊の原因となりうる排卵障害は不妊を訴える患者のおよそ10%に認められ，原発性不妊にその頻度が高い.

4) 卵管疎通性障害は，施行の 734例中26.3%に認められ，続発性不妊に障害率が高い.

5) 卵管疎通性障害の原因的既往として，原発性不妊では20歳以前の結核性疾患，腹膜炎，開腹術が重要で，続発性不妊では付属器摘出術後に卵管疎通障害の頻度が高い.

6) 推定排卵後4～12日目に施行した初回内膜診で，異常像なく，日付診と BBT-date のズレも2日以内であつたものは30%程度にすぎなかつた. しかし翌周期に再検することによりその過半数は正常像をうることができた.

7) 精液検査を行ない得た580例中 2000×10^4/ml 以下の精子減少症は43.4%の高率にみられた.

8) 昭和46年10月末日現在の妊娠例は200例で，その妊娠率を初診時不妊期間別にみると，2年未満 $^{52}/_{182}$ (未満%)，2～3年未満 $^{69}/_{261}$ (23.0%)，3年以上5年 28.6 $^{62}/_{329}$ (18.8%)，5年以上 $^{26}/_{283}$ (9.2%) と不妊期間が長くなるにつれて妊娠率が低下する.

9) 障害部位別に妊娠率をみると，排卵障害を主因とする不妊患者中予後不明のものを除外した成績では妊娠率は61%に達する. しかし卵管疎通障害群および精子減少症では妊娠率は不良である.

10) 妊娠例の予後についてみると，既往妊娠のないものではその $^1/_3$ が流産に終つているのに対し，既往妊娠のあるものでは $^1/_4$ が流産したにすぎない.

参考文献

1) 徳田源市ほか：産婦の世界，14：1475，1962.
2) 徳田源市ほか：日不妊会誌，13：106，1968.
3) 田中哲郎ほか：日不妊会誌，9：254，1964.
4) 坂倉哲夫：不妊性の研究，第13回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨，1961.
5) 林 基之ほか：日不妊会誌，6：142，1961.
6) 楠田雅彦ほか：日不妊会誌，14：95，1969.
7) 西村敏雄ほか：日不妊会誌，12：26，1967.
8) 岡村 泰ほか：日不妊会誌，10：196，1965.
9) 本田精也：日不妊会誌，5：65，1960.
10) 赤須文男ほか：日不妊会誌，12：35，1967.
11) 品川信良ほか：日不妊会誌，5：59，1960.
12) 野田克己：日不妊会誌，5：193，1960.
13) 新野香逸：日不妊会誌，7：241，1962.
14) 舘野政也：日不妊会誌，14：105，1969.
15) 石橋享規ほか：日不妊会誌，7：79，1962.
16) 庄司 忠ほか：産と婦，22：623，1955.
17) 久世栄一ほか：日不妊会誌，5：99，1960.
18) 井下田純：日不妊会誌，6：175，1961.
19) 中村靖彦：産と婦，28：913，1961.
20) 稲葉芳一ほか：日不妊会誌，16：138，1971.
21) 村上 旭：産婦の進歩，22：397，1970.
22) Hitschmann, F. and Adler, L.: Monatschr. Geburtsh. Gynäk., 27：1, 1908.
23) Noyes, R. W.: Hertig, A. T. and Rock, J.: Fertil. Steril., 1：3, 1950.
24) 渡辺輝彦：産婦の世界，4：189，1952.
25) 渡辺輝彦：臨床産婦，6：574，1952.
26) 蔵持達郎：産婦の世界，11：1421，1959.
27) 村上旭，小畑義：産婦治療，21：89，1970.
28) Simmons, F. A. and Taymor, M. L.: Fertil Steril. 6：320, 1955.
29) Kantor, H. I. and Harrel, D. G.: Am. J. Obst. Gynec. 65：602, 1953.
30) Tyler, E. T.: Calif. West. Med. 81：13, 1954.
31) Hughes, E. C.: Van Ness, A. W. and Lloyd, C.W.: Am. J. Obst. Gynec. 59：1292, 1950.
32) 河合信秀：産婦の実際，13：301，1964.
33) Glass, S. J., Miller, W. and Rosenblum, G.: Fertil Steril 6：344, 1955.
34) 渡辺(久)：ホと臨，8：41，1960.
35) 国本恵吉：日不妊会誌，8：123，1963.
36) 村上 旭：日不妊会誌，6：227，1961.

Statistical analysis on the sterility in our clinic

Tadashi Obata, Sadanao Ishihara, Shusei Higashiyama, Akira Murakami and Hiroji Okada

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

Statistical studies on the infertile women who visited our clinic from January, 1966 to December, 1970 were presented.

Total number of infertile women in these 5 years were 1,065 and it was counted to be 7.6 per cent of the total outpatient in the same period.

Infertile period at the first visit was mostly 2-3 years, and patients with infertile period of 3-4 years and within 2 years in turn were less frequently observed.

In the result of systematic examination for sterility, ovulation failure was found in 10 per cent and tubal obstruction in 26.3 per cent. Those who elapsed more than 2 years, belonging to the

3 rd and/or 4 th sterility group, and having the cause of sterility, were counted to be 43.8 per cent.

In seman examination, 43.4 per cent of total patients were diagnosed as oligospermia (less than 2000×10^4/ml).

Total pregnancy were 200 cases. Pregnancy rate was 61.1 per cent in patient with ovulation failure and low in patients with tubal occlusion and severe oligospermia.

Treatment for tubal obstruction and oligospermia are to be endeavored in future.

正誤表　17 巻 4 号　土屋論文

頁	誤	正
1)　45(257)頁 表 1	精子凝集試験 洗浄精子 使 用 法 ↓ 対照　未婚婦人——→1/48	 1/8
2)　51(263)頁 英文 20 行目	patients,	patients'

第7回　日本不妊学会北陸支部総会

と　き　　1971年12月12日(日)午後4時より
ところ　　金大付属病院臨床第2講義室

開会の辞　日本不妊学会北陸支部長　黒田　恭一

I. 一般演題

1. 高度の泌尿性器奇形を伴つた無精子症
松浦　一，西野辰平(金大泌尿器科)
2. 不妊と子宮腔癒着症
飯田和質，丸山裕史，宮下敏
(福井県立病院，産婦人科)
3. Klinefelter 症候群の1例
神田　静人(金大泌尿器科)
4. 長期不妊患者の妊娠成功例
上野宏郁，瀬川秀隆，油尾俊一
(金大産婦人科)

II. 特別講演

第7回国際不妊学会会議に出席して黒田　恭一

III. 総　会　(庶務，会計報告)

閉会の辞

日本不妊学会北陸副支部長　西田　悦郎

---

1. 高度な泌尿性器奇形を伴つた無精子症の1例

松浦　一・西野辰平(金大泌尿器科)

20歳の男子で右陰嚢内容の腫脹を主訴にて来科，右急性副睾丸炎の診断を得たが，同時に尿路の奇形を認めたので精査を行なつた．尿道下裂，左停留睾丸，左精管欠損，右睾丸欠損，男性腟，馬蹄鉄腎という高度の泌尿性器奇形の合併を認めた．左睾丸組織像は germinal cell arrest を示し，無精子症であつた．性染色体は46XY であつた．尿道下裂に対しては尿道形成術を施行し，十分なる下降は得られず，睾丸より連続せる Müller 氏管遺残物を摘除したのみに終つた．

質問　桑原惣隆(金大産婦人科)
男性腟はどのような頻度で認められるものか．

答　松浦　一(金大泌尿器科)
男性仮性半陰陽の診断において，落合は男性腟の存在を大きな診断根拠としている．ただし大きさは種々の程度を示す．

2. 不妊と子宮腔癒着

飯田和質・丸山裕史・宮下　敏
(福井県立病院産婦人科)

子宮腔癒着は Asherman' Syndrom として知られ最近では intrauterine Synechiae といわれている．当院で2年間に16例の当疾患が認められたので報告する．主症状は，無月経6例，下腹痛1例，月経異常と下腹痛7例，月経異常と下腹部緊満2例であつた．一般に当疾患は分娩後，流産後，人工妊娠中絶後，筋腫核出術後，炎症，腐蝕剤使用後等の子宮内操作をうけた後に発生し，ホルモン注射によつても月経が発来しないため訪れることが多い．当院の例は人工妊娠中絶後が12例で，他の4例は流産後に子宮内膜掻爬をうけた例である．癒着部位は子宮腔下部癒着11例，子宮腔上部癒着2例及び両合併例3例であつた．診断には既往歴とともに子宮ゾンデによる癒着部位の触知及び子宮卵管造影法がある．また，治癒判定にも子宮卵管造影法が大切である．治療法は頸管拡張，癒着部位の剝離，消炎剤，抗生物質，ホルモン療法及び最近では IUD の使用も行われている．当院における子宮腔癒着例の子宮卵管造影像と治療成績を示したが，16例中14例が頸管拡張，消炎剤，抗生物質及びホルモン療法の併用により治癒している．他の4例中2例は現在治療中であり2例は治療後来院していないので不明である．また，その後の妊娠例については全例にまだ追跡調査をしていないので不明であるが，当院へその後来院した中に2例の妊娠例を確認しており，そのうち1例は現在妊娠5カ月で当院にて妊娠経過をみている．その他当疾患の頻度及び文献的考察について報告した．

質問　酒井幸太郎(酒井病院)
結核による癒着との関連性ありや否や．

答　飯田和質(福井県立病院産婦人科)
結核による子宮内膜炎で無月経をきたすことは知られているが，炎症と子宮内操作が加わつた場合には癒着の起きる可能性はあると思う．結核性の癒着例の症例も1例ほど報告されていたように記憶している．

質問　稲葉　穂(福井県立泌尿器科)

無月経の原因は月経血が子宮内に貯溜するために起こるのか.

答　飯田和質(福井県立産婦人科)

頸管内膜癒着によるいわゆるモリミナ症状を呈した症例もあるが，頸管内膜の癒着（子宮腔の一部癒着）によつて子宮内膜全体がホルモンに反応し難い状態になつて無月経が招来されると考えられる.

質問　桑原惣隆(金大産婦人科)

(1) 今回の症例はほとんど感染によるものと考えられるか.

(2) 子宮腔癒着症の臨床経過中に月経困難症（モリミナ様の）を呈した症例はあるか.

答　飯田和質(福井県立産婦人科)

(1) 組織像では炎症像が合併しているが，原因としては子宮内膜の過度掻爬によるものと考えられる症例が多い.

(2) 16例中下腹痛及び下腹部緊満感を訴えて来た患者は10例あるが，頸管拡張時に月経様出血をみたのは5例であつた.

3. Klinefelter 症候群の1例

神田静人(金大泌尿器科)

症例は28歳男子で結婚後2年にわたる不妊を主訴として来科した．現症にて体格，陰茎，睾丸，副睾丸，精管は正常，陰毛も正常で，女性化乳房は認めなかつた．検査成績では，17KS 3.1～3.5 mg/day, 17OHCS 6.7～9.5mg/day，ゴナドトロピンは25単位以上と高値を示した．睾丸生検による組織像は左右睾丸共に精細管が大小不同で，硝子化，萎縮が著明に認められた．染色体検査では，染色体数47，性染色体構成 XXY 型であり，Sex chromatin は陽性であつた.

質問　中村武夫(富山県中央病院泌尿器科)

Klinefelter 症候群の症状の一つに精神分裂症様症状というのがあるが，Klinefelter の患者に犯罪者が多いということも聞いている．このような患者が犯罪を犯した時に精神病患者と同様にとりあつかわれるのか.

答　神田静人(金大泌尿器科)

われわれの教室で経験し，すでに発表した症例で，その後自動車強盗事件をおこしたものがある．しかし精神病患者と同様にとりあつかわれたか否かについては不明である.

答　松浦一(金大泌尿器科)

Klinefelter 症候群の頻度は精薄児において高くみられるが，精薄児イコール犯罪予備群とはいえるかどうかは不明である.

4. 長期不妊患者の妊娠成功例

上野宏郁，瀬川秀隆，油尾俊一
(金大産婦人科)

産婦人科外来において，不妊を主訴とする患者が年々増加しており，検査法や治療法の進歩に伴い，妊娠成功例も増加の傾向にあるが，諸家の報告をみると，妊娠成功率は4～20%と低い状態である.

今回，われわれは過去約3年間に取扱つた不妊患者のうち，長期不妊患者の妊娠成功例を検討し，われわれの診療の反省もしてみた.

長期不妊患者でも治療を開始すると大部分一年以内に妊娠している．従つて，検査や治療を早期に行なうほど，妊娠成功率は高い．秀れた排卵誘発剤の出現により，治癒率が向上している.

夫婦共に異常がある場合，同時に治療を行なつてゆく必要があり，泌尿器科との協力がよりよい結果をもたらすものと思われる.

質問　中村武夫(富山県中央病院泌尿器科)

精子数がどの程度の乏精子症であれば AIH が成功するか.

答　上野宏郁(金大産婦人科)

妊娠成功例では2千万 1/ml 以上であつたが，一応泌尿器科医が正常精子が認められるといわれれば，AIH を施行している.

質問　酒井晃(金大泌尿器科)

Clomid 療法で成功した場合，中止したら必ず再び無排卵になつてしまうのか．それとも一度成功した場合，継続しなくても第2子第3子と妊娠に成功する場合もあるのか教えていただきたい.

答　上野宏郁(金大産婦人科)

一応3クール投与を続けているが，投与中止により自然排卵を起すものと起さないものとが認められる．一度妊娠するとその後は自然排卵及び妊娠する例が多いようである.

質問　神田静人(金大泌尿器科)

AIH の成功例数例があつたが，Klinefelter syndrom の例などでは AIH は期待できず，AID しか望めないと思う．そこで AID についてのご意見をうかがいたい.

答　上野宏郁(金大産婦人科)

AID の妊娠成功率は高くて，患者に希望が多いが，日本では，法律もできておらず，社会的問題が多いようなので，現在行なつていない.

II. 特別講演

第7回国際不妊学会会議に出席して

黒田恭一(金大泌尿器科)

第62回日本不妊学会関西支部集談会

日　　時　　昭和47年9月30日(土)午後2時より
場　　所　　奈良県医師会館(メジカルセンター)

開会の辞　　当番世話人　山　口　龍　二

1. 帝切後の HSG 像
○下里　直行，平岡　克忠，丸谷　千明
潮田　悦男，石橋　尚武，中野　義一
竹井　啓裕，西川　義雄，山口　龍二
(奈良医大・産)
2. 父親側の染色体不分離によつて生じた Klinefelter 症候群の症例
○小松洋輔，友吉唯夫(京大・泌)
3. 子宮摘除後の卵巣機能
○成川守彦，中山　崇，一戸喜兵衛
(和歌山医大・産)
4. 不妊症患者の頸管粘液 Huhner test ならびに抗精子抗体価について
○都竹　理，宮田　順，深田信之
小川　誠，黄　清熙，倉智敬一
(阪大・産)
5. 切迫流産の予後判定—HCG および Vaginal cytogram の併用—
○斉藤守重，東条　俊二，上羽捷之
斉藤喜久子，今西哲人，西川義雄
(中検)姫野好男　(奈良医大・産)
6. Invasive stage における胚と内膜の微細構造の変化
林　　要，○松岡謙二，季　文遠
浜西正三，東条伸平(神戸大・産)
7. LH-RH による下垂体前葉機能診断
浜田和孝，○田中文平，山崎嘉和
植田勝間，山田　文夫，須川　佶
(大阪市大・産)
8. 癒着に起因した女性不妊の治療
○杉本　修，小西政長，大島正尚
(京都博愛会富田病院) 吉田正美
(京大・産)
9. ラット受精卵の家兎子宮内における着床の可能性
○角田幸生，入谷　明，西川義正
(京大・農)

閉会の辞　　次回当番世話人

1. 帝切後の HSG 像

下里直行，平岡克忠，丸谷千明
潮田悦男，石橋尚武，中野義一
竹井啓裕，西川義雄，山口龍二
(奈良医大産婦)

当教室における過去3年間の，帝切後の子宮卵管造影像を41例につき検討し，帝切後遺症という観点から，妊娠分娩に対する予後を支配する初回帝切のあり方について考察した．HSG 上帝切後遺症と考えられたものは，子宮切開創の瘢痕形成，内子宮口の拡大，内子宮口上部の影像欠損，子宮腔壁不整，子宮腔癒着，卵管の諸異常，腹膜拡散の異常である．子宮切開創瘢痕形成は，ほとんどの例において，子宮が復故して瘢痕が完成した状態において，正面像で約1.6 cm の幅に落ちつくことは興味あるところである．また他の HSG 所見をあわせ考えると，帝切例のほとんどに，後遺症と考えられる異常所見を見い出し得ることから，帝王切開は，安易に行なわれるべきものではないこと，および後遺症予防を左右する因子について十分な検討を加えなければならないことを強調した．

追加　　杉　本　　修(京大)

帝切の後遺症として最も問題の多いのは創傷の癒合不全であろう．だがその他に不妊，感染，不正出血についても注目せねばならない．これらの例では HSG で発見できない変化があり，ヒステロスコピーでさまざまな所見を見出すことがある．ポリープ，縫合糸(絹糸，ナイロン糸)，癒着などを組織学的所見とともに供覧する．

質問

瘢痕部造影には biplane による正面像と，側面像の双方からの検討が必要と思う．

答　　下　里　直　行(奈良医大)

斜位及び側面像は必要であり，われわれも出来る限り，正面像と共に斜位・側面像を撮つている．

質問　　藤　森　速　水(至誠会関西病院)

縫合の方法が，帝切の後遺症予防の一つの重要点と思

い，只今の演者のご意見に大体賛成であるが，私は前から，妊娠末期の帝切時の子宮壁は血管が多く，栄養も良好であるから，出血や感染がなければ，余り密に縫合しない方が自然癒合を促進するためによいと思つている．余り密に縫合すると子宮壁の細い血管を結紮して，その支配下の組織の栄養が不良となり，組織の壊死を来たし，外見上は切開創は癒合しているごとく見えても事実上は癒合していないため，その後破裂や色々の後遺症を起こす原因になると思う．

答　下　里　直　行(奈良医大)

現在のところ，クロミック腸線による単結紮及び第2層を連続縫合するのが最もよいとされている．abscess を作つたり，Fistel を多く生ずる場所は，切開創の両側端であり，この部分の処理法が，重要かと考える．

理想としては，縫合糸を抜糸できれば，もつとも良いのではないかと考えている．

質問　須　川　　佶(大阪市大)

最近の帝切適用の基準として，前回帝切を入れる傾向があり，その理由も十分に理解されるもので，私どももそれに従つた考え方で行なつている．術後の HSG 的検討は，その目的の一つとして次回分娩時の帝切適用の根拠を明らかとすることにあると考えるが，HSG 所見で著変が認められない場合に，次回分娩を経腟的に行ないうると判断出来るか．

答　下　里　直　行(奈良医大)

症例が少ないために，その点については明確な判定ができない．今後の検討を必要とする．

答　山　口　龍　二(奈良医大)

本調査の目的は一つには反復帝切の適応を求められるかどうかについて行なわれたものだが，scar が高度の場合を除き，明らかな結論は残念ながら得られていない．もう一つの目的はこの調査から創面縫合法の問題点はどこにあるかを知ろうとしたもので，これについてはこの調査からある結論を得た．

追加・質問　山　田　文　夫(大阪市大産婦)

1．癒痕形成を問題とされたが，これを予防する術式について只今の山口教授の発言に賛意を表する．

2．特殊所見とまとめられたものは療法的にどんな所見か承りたい。

答　下　里　直　行(奈良医大)

特殊所見というのは双角子宮とか arcuatus，abscess 形成例等を意味している．

質問　市　川　文　雄(大阪医大産婦人科)

帝切後，癒痕等の所見はみられず，内子宮口と思われる部位より子宮筋内に造影剤の侵入がみられる脈管侵入像の出現時には次回帝切の適応となるか．

答　山　口　龍　二(奈良医大)

われわれの症例でも脈管像が認められるのは2例あつたが，そのような所見がいかなる意味をもつかは，例数が少ないこともあつて，なんとも申しあげられない．

2．父親側の染色体不分離によると考えられる Klinefelter 症候群

○小松洋輔，友吉唯夫(京都大泌尿器)

XXY Klinefelter 症候群の extra X の由来を知る目的で，marker として Xg^a 式血液型を用いて，血液型検査を，XXY Klinefelter 症候群の5家系について行なつた．

常染色体性の ABO 式，MN 式，Rh 式，Lewis 式で，親子関係を確認の上，Xg^a 式血液型を調べた．

その結果，父親側の染色体が分離によつて生じたことが明らかになつた Klinefelter 症候群の1症例を報告した．症例は34歳，核型47，XXY，父30歳，母28歳の時に出生，出生順位 3/9 である．

父親 A_1O, DCcEe, NN, Le (a−b+), Xg (a+)，母親 A_1O, DCCee, MM, Le (a−b+), Xg (a−)，患者，OO, DCCee,MN, Le (a−b+), Xg (a+) であつた．従つて本例は X^MX^PY であり，父親の精子形成過程の第一次減数分裂における染色体不分離によつて生じた XY 精子が原因と考えられた．

他の4家系については，3家系が全員 Xg (a+)，1家系が全員 Xg (a−)で，extra X の由来を知ることができなかつた．

質問　山　田　文　夫(大阪市大産婦)

性的加齢歴の説明で思春期発育は正常と述べられたが，如何なる兆候をさしてこういうのか承りたい．

答　小　松　洋　輔(京大泌尿器科)

二次性徴の発現の時期を思春期の到来と考えた．

3．子宮摘除後の卵巣機能

成川守彦，中山　崇，一戸喜兵衛
(和歌山医大産婦)

産婦人科医にとつては子宮摘除術は日常の処置であるが，術後残された卵巣が果して何時再び機能を回復し，その機能はどの程度発揮されるか，などはわれわれがひとしく関心をよせる問題であろう．

教室ではこの問題に関して，術後の BBT や pregnanediol の測定によつて，卵巣と卵管を共に残した症例や卵巣のみを残した症例などを対象に検討を加えてい

るので報告する.

① まず両側の卵巣，卵管を残したものでは，術後排卵日は平均30±3.7日で，ほぼ次性周期に排卵をみる.

② 他方子宮頸部癌などで卵巣のみを残した群では，術後の排卵日の回復は明らかに遅れ，早い人で63日，遅い人で112日である．しかし遅速は別として回復はほぼ100%にみられる.

③ また一側卵巣のみを残した群でも排卵周期の回復後は，排卵は周期的に連続してみられ，残留卵巣が両側性であれ一側性であれ，この点変りがない.

質問　杉本　修(京大)

子宮摘除後の推定排卵開始が非常に遅れる理由について，①手術侵襲あるいは卵巣局所の血流の変化によるものか，あるいは②最近動物実験などで実証されている子宮自体の prostaglandin 欠落の影響をも考えておられるか.

答　成川守彦(和歌山医大)

卵巣のみを残した群で排卵が遅れたことは，手術の浸襲とかの問題でなく，血流の問題で，卵巣の保存の仕方の問題だと思う.

質問　須川　佶(大阪市大)

片側卵巣残置例はすべて卵管の摘除を行なっているか?

答　成川守彦(和歌山医大)

一側卵巣を残した群は，卵巣のみで，卵管は残していない.

4. 不妊症患者の頸管粘液 Huhner test ならびに抗精子抗体価について

都竹　理，宮田　順，深田信之
小川　誠，黄　清熙，倉智敬一
(阪大産婦)

不妊症婦人の頸管粘液，Huhner test ならびに抗精子抗体価について検討を加えたので報告する.

1. 頸管粘液：基礎体温を記録し排卵期と思われる時期の頸管粘液を採取して，その量，色，牽糸性・羊歯葉結晶について観察した．その結果，排卵期に採取した頸管粘液であるにもかかわらず，上記の諸性質のなかには正常に比べ劣るものがかなり多かつた.

2. Huhner test：頸管粘液同様排卵期に Huhner test を行ない頸管粘液の性質と精子の子宮頸管内への侵入の状況を比較検討した.

3. 抗精子抗体価：不妊症患者の血清中の抗精子抗体価について検討を加えた.

質問　池本正則(奈良医大)

Estriol（1 mg）投与による中枢抑制作用特にその投与日数との関係について.

質問　須川　佶(大阪市大)

抗精子抗体の価が上昇する因子は，どのようなものか.

質問　山口龍二(奈良医大)

頸管粘液内の E. coli や Staph, aureus が sperm の上昇を妨げることが知られているが，貴下の調査ではどうだつたか.

答　都竹　理(阪大)

① Antisperm antibody は膣びらん，または膣壁の創傷部より Sperm が吸収されるため生じるのではないかと考えられる.

② エストリール1丈(1 mg/day) を排卵1週前より10日間の投与では中枢抑制作用はみられなかつた.

5. 切迫流産の予後判定
—H.C.G および vaginal cytogram の併用

斉藤守重，東条俊二，斉藤喜久子
上羽捷之，今西哲人，西川　義雄
(奈良医大産婦)
姫野好男(中央臨床検査科)

日常診療において，妊娠初期切迫流産の予後を確実に推定することは，その成因が極めて多元的であるため，困難である.

今日，内分泌学の進歩にともない，正常妊娠あるいは流産時の hormone 動態が，比較的明らかになるに至つた．しかし，病態分析及び予後判定を確実にしうる簡易迅速な臨床検査方法を，獲得するに至つていない.

今回，われわれは切迫流産徴候を認める患者について，immuno-assay による尿中 H.C.G 半定量及び vaginal cytogram (Maturation Index)を併用して，両者の関連性より予後判定基準を追求し，一応の成果を得たので報告する．すなわち，妊娠継続の deep cell の出現率を10%未満及び尿中 H.C.G 半定量陽性値を希釈10倍以上として，その正診率を検討すれば，約89%となつた.

6. 胚，子宮内膜の微細構造
—特に late attachment stage から invasive stage にかけて—

林　要，松岡謙二，李　文遠
浜西正三，東条伸平
(神戸大産婦)

今回は L_5 から L_6 の時期すなわち，late attach-

ment stage から invasive stage にかけての胚，内膜の微細構造の変化を観察した．trophoblast endometrial-epithelial interaction の場における内膜上皮形態の推移に関しては L_4 で両者の microvilli が互いに interdigitate していたのが，L_5 では microvilli は消失し cytoplasmic protrusion でもつて密着し，L_6 になると両者の境界は平坦化し，一部では上皮細胞間に trophoblast が侵入し，あるいは全く上皮の消失している部分もあつた．さらに L_4, L_5 でなお内膜上皮の apical-portion に密在していた vacuole や vesicle, mitochondria 等は L_6 ではほとんど消失し，代つて L_6 では lipid が極端に増加した．次に妊卵に関しては L_6 になると trophoblast の上皮内侵入と呼応するかのごとく，innercell mass は著しく増数した．lysosome や lipid は L_6 で著増し，逆に L_5 ではなお認められた plaque や密集した glycogen 顆粒は L_6 では観察できなかつた．また妊卵細胞中には polysome が極めて豊富であり，L_6 になると inner cell mass にやや拡大した cisterna が観察された．

質問　　椹　木　　勇(関西医大産婦)

lipid に富む子宮内膜上皮細胞の消失して行く機転については如何に考えるか．内膜上皮，trophoblast cell の両者にみられる lysosomal body の出現に関連してうかがいたい．

答　　松　岡　謙　二(神戸大産婦)

現在までの所見では trophoblast が Epithel を phagocyte するのか，Epithel 自身の自己融解によるものかは，はつきりつかめていない．なお L_6 の Epithel 中に増加している lipid は，妊卵の栄養となるものと考えている．

答　　林　　要(神戸大)

Trophoblast, Epithelium 相互間の Fusion から invasive stage への諸過程を精微に追求することが本研究の目的であつたが，現在のところ，確実なことはわかつていない．

7. LH-RH による下垂体前葉機能診断

浜田和孝，○田中文平，山崎嘉和
植田勝間，山田　文夫，須川　佶
(大阪市大産婦)

無排卵周期症や無月経の原因は種々考えられ，多くの努力がその解明に払われてきた．しかし内分泌環境異常の状態を正確に把握することは困難であり，ことにその原因が間脳下垂体系に存在する場合には全く推測の域を出ない状態であつた．1971年 Schally 等により視床下部より分泌される LH-RH の構造の解明，合成がなされ，その負荷テストによる診断や，治療への応用が考えられるようになつてきた．われわれは当科外来を不妊を訴えて受診した患者20数名に LH-RH 負荷 (200μg, 筋注) を行ない，その後の LH, FSH 値を Radioimmunoassy により経時的に測定し下垂体反応態度を検討したが，若干の興味ある結果を認め得た．すなわち他の検査にて Seehan's syndrome と診断された例において下垂体の無反応性を確実に把え得ること，および Anorexia Nervosa では十分な反応を認めたことなどである．卵巣性無月経と考えられる症例では下垂体機能は良好であつた．今後十分な例数の検討を加え，やがては LH-RH の診断，治療への導入を可能ならしめたいと考える．

質問　　小　松　洋　輔(京大泌尿)

第2型の卵巣性無月経の症例は hypergonadotropic であるが，これに対する LH-RH 負荷の反応は弱いが，これはどのように考えられるか．前葉の疲へいと考えるか．

答　　田　中　文　平(大阪市大産婦)

LH-RH 負荷に対する反応は弱いとは考えていない．すなわち fatigue があるとは思えない．

8. 癒着に起因した女性不妊の治療

杉本　修，小西政長，大島　正尚
(京都大婦産)
吉　田　正　美(京都博愛会富田病院)

既往の感染や損傷などの局所刺激による癒着が女性不妊の原因になつているのは，①卵管腔癒着，②腹膜癒着(腹膜炎や開腹術後に併発した癒着，骨盤腔内エンドメトリオージス)，③子宮腔癒着である．その治療は器械的に癒着を剝離し，再癒着を防ぐことである．特に再癒着防止には多大の苦心が払われており，癒着防止剤の使用もその一つである．われわれはプラスミノーゲン賦活作用をもつウロキナーゼ (UK) をこれらの症例に対して癒着防止剤として使用し，見るべき効果を得たので報告する．

卵管通過障害19例には UK 1,000単位を含む溶液で通水治療を行なつた．既往開腹術後癒着16例，腹膜炎に続発した癒着4例，エンドメトリオージス67例に対しては癒着剝離後腹腔内に UK 10,000～30,000単位を注入した．さらに一般開腹手術24例にも術後癒着防止の目的で同様の注入を行なつた．

この結果卵管通過障害例は19例中4例が妊娠した．腹膜癒着が最初から存在していた既往手術群16例中6例，既往腹膜炎群4例中1例，エンドメトリオージス67例中

24例も妊娠を見，一般開腹術群でも24例中8例の妊娠が成立した．

質問　須　川　　佶(大阪市大)

Urokinase の作用機序よりすると，癒着防止，癒着剝離後の再発予防に有効性が考えられ，その症例を発表されたが，陳旧性癒着に対する効果はあまり期待出来ないものと考える．そうすると卵管閉鎖症への Urokinase の効果は，それを溶解した液の反復加圧(物理的作用)が大きく影響していると解釈されるか．

質問　山　口　龍　二(奈良医大)

1)　須川氏の杉本氏に対する質問に追加：

陳旧性のものに対してウロキナーゼの効果が疑問だとの御意見をいわれたが，小生の経験では少なくとも Ampulla 閉塞例では大てい何らかの炎症をともなつているので，やはりウロキナーゼは有効であると思う．

2)　杉本氏に対し：

通水の間隔，回数はどうだつたろうか．回数の多い方が効果が大きいように思われるが．

答　杉　本　　修(京大)

①　ウロキナーゼは陳旧性創傷には理論的にも効かないと思う．通水の治療効果は溶液の hydrokinetic な作用によつて癒着部を物理的に剝離し，新鮮創面ができた部分にウロキナーゼが効果的に作用すると考える．

②　通水は1周期1～2回，3～4日間隔に行なつている．通水回数が多いほど治療効果がよいのは事実であるが，その他癒着部位，癒着の強さにも関係すると思う．膨大部閉鎖が最も成績が悪いという結果が出ている．

9．ラット受精卵の家兎子宮内における着床の可能性

○角田幸生・入谷　明・西川義正
(京大家畜繁殖)

目的：第60回集談会でラット受精卵は偽妊娠家兎子宮内で zona free blastocyst まで発育するが，長径と短径の比の小さい delay 状の卵であることを報告した．そこで本実験では着床するのに必要な比の増大を指標として donor と recipient の排卵期の同期化を再検討し，次に最適と考えられる条件下における比の変化を調べるため移植後18，24，30，36，42および48時間目に家兎をと殺して卵の回収を行ない，排卵後102～126時間目の正常妊娠ラットおよび同種移植 recipient ラットよりの回収卵と比較検討した．さらに移植後5日，10日および15日目に家兎を屠殺し，子宮膨潤を調べるとともにOrsini法に従い着床部位を検索した．

結果：①　Day 4(ラット交配後4日目)→Day 5 (家兎HCG 静注後5日目)，Day 4→Day 6，Day 4→7の内 Day 4→Day 6 の回収卵が最もすぐれていた．②移植後24および36時間目の回収卵のうち長径と短径の比が1.5以上のものが約30%存在した．③ 子宮膨潤は全くみられなかつたが，移植後5日目の子宮を透明化処理後，不透明化部位がみられた．④ 不透明化部位および他の部位の連続切片を作製したが，いずれも着床胚はみられなかつた．

質問　林　　要(神大)

移植された受精部の H^3-Precursor のとりこみ状況はどうか．

質問　須　川　　佶(大阪市大)

受精卵の着床に関しては，やはり家兎子宮内膜の条件付けが必要と考える．内膜上皮の機能は，妊卵着床，保持にあると思う．内膜上皮の機能は細胞増殖と平行しては発現しない．機能発現に必要なホルモン環境（プロゲステロンの影響）を配慮されればいかがか．

答　角　田　幸　生(京大農)

①　現在，移植液に estrogen あるいは着床前後の子宮液を添加することによりさらに着床促進を行なつている．

②　progesteron で偽妊娠状態を誘発させた場合は control 区自体の着床率が低いので現在そのテクニックの向上を行なつている．

投 稿 規 定

1. 本誌掲載の論文は，特別の場合を除き，会員のものに限る．
2. 原稿は，本会の目的に関連のある綜説，原著，論説，臨床報告，内外文献紹介，学会記事，その他で，原則として未発表のものに限る．
3. 1論文は，原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし，超過頁並びに特に費用を要する図表および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字以内の和文抄録並びに，ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名,著者名,所属を含む)を添付すること．
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め，符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること．
6. 記述は，和文又は欧文とし，和文は横書き，口語体，平がなを用い，現代かなづかいによる．
7. 外国の人名，地名等は原語，数字は算用数字とする．学術用語および諸単位は，それぞれ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：題名，誌名，巻数：頁数，年次

   原則として，特に原著の場合は著者名を全員あげる．

   誌名は規定また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：題名，誌名，巻数(号数)：頁数，年次

例1．Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy, Amer, J, Obstet, Gynec. 25 : 104, 1933

2．足高善雄，竹村喬，美並義博：最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察，日不妊誌，4 : 13，1959

3．中島精，中村正六，角田英昭：人工妊娠中絶と妊孕性，日不妊誌，2(4) : 38，1957

   b．単行本の場合

   著者名：題名，巻数：頁数，発行所，年次

例1．Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2 : p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965

9. 原稿の採否，掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する．掲載は，原則として受付順による．
10. 特別掲載を希望する場合は，受付順序によらず，すみやかに論文を掲載する．この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する．
11. 掲載の原稿に対しては，別冊30部を贈呈する．(但し，特に費用を要した場合は，その一部を著者負担とすることがある)

    それ以上を必要とする場合は，原稿に総別刷部数を朱書すること．30部をこす分についての実費は著者負担とする．
12. 投稿先および諸費用の送付先は，東京都大田区大森西7丁目5の22

    社団法人　日本不妊学会　事務所宛とする．

昭和45年10月現在

入 会 者

明石敏男(関東)，石川邦夫(関東)，岩崎　皓(関東)，井上　彬(関東)，蛯名勝忠(関東)，佐稿　徹(関東)，清水謙一(関東)，妹尾素淵(関東)，館　鄰(関東)，広川信(関東)，間宮紀治(関東)，宮崎好一(関東)，中野晋一(東北)，野村恭博(中部)，岩井克殷(中部)，浜野耕一郎(中部)，堀　文衛(中部)，小金井稔(中部)，森沢桂一(関西)，武曾　忠(関西)，大西真尚(関西)，水谷不二夫(関西)，和田武郎(関西)，村田匡好(関西)，杉上一郎(関西)，渡辺　一(関西)，高崎　登(関西)，森山郁子(関西)，岡山哲也(中国，四国)，森久哲雄(中国，四国)，山之内鉉実(中国，四国)，大橋輝久(中国，四国)，中根茂雄(中部)，南淵虎次郎(関西)，呉　達徳．(中華民国)

退 会 者

海野良二(関東)，今井　充(東北)，笹岡三郎(北陸)，嶋田久徳(北陸)．

女性と貧血

徐放性鉄剤

フェロ・グラデュメット®

FERO-GRADUMET®

●一般に女性は男性にくらべて貧血，特に鉄欠乏性貧血が多いと言われています．女性貧血の代表的なものとして，成長期に見られる思春期貧血，妊娠時の妊娠貧血が挙げられますが，その他に，血色素量，赤血球数が正常値に近く，一見健康に見える潜在性鉄欠乏性貧血が高頻度に見られます．

●本剤は不活性な多孔質のプラスチック格子間隙を硫酸第一鉄で充填，外面にはフィルム皮膜を施し，大部分の鉄が腸管で放出するように考案された放出調節性鉄剤です．

●普通1日1回1錠を，食間または就寝前等の空腹時に服用します．症状により1日2錠に増量してもよろしい．

成　分　1錠中　硫酸第一鉄525mg(鉄として105mg)含有

適応症　鉄欠乏性貧血(本態性鉄欠乏性貧血，鈎虫性貧血，慢性出血性貧血，妊娠性貧血，その他鉄欠乏性貧血)

包　装　100錠　500錠

薬価基準　1錠　16.70円

●説明書・文献のご要望は

日本アボット株式会社
大阪市東区北久太郎町4-68 大阪センタービル

製造販売元 大日本製薬株式会社
大阪市東区道修町3－25

B.2.G

日本不妊学会雑誌　18巻1号

昭和47年12月25日　印　刷
昭和48年1月1日　発　行

編集兼発行者　芦原慶子

印刷者　向光枝
東京都品川区上大崎3－12－15

印刷所　一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3－12－15

発行所　日本不妊学会
東京都大田区
大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151 内線258

振替口座番号　東京 93207