

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1973

日本不妊学会雑誌

第 18 卷

第 2 号

昭和 48 年 4 月 1 日

— 目 次 —

原 著

男性不妊に対するミオアクチンC注の効果.....中村幸雄・他・1

ヒト精液に見出されたD型リブロースを含む物質について.....長岡貞雄・7

不妊と子宮腔癒着症.....飯田和質・15

ヒト不妊精液の生化学

II. Acid phosphatase について.....石部知行・他・20

L-グルタミン酸, L-アラニン, アミノ酢酸混合製剤
(Paraprost) のラット前立腺に及ぼす影響について.....志田圭三・他・24

A SIMPLE TEST FOR THE FUNCTION OF
HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL
AXIS AND ITS CLINICAL APPLICATION.....Masahiko Kusuda・他・33

当院不妊外来における最近二年間の妊娠例についての検討
——特に clomid 療法を中心として——.....金岡毅・他・39

家兎卵巣における卵胞の発育動態の組織学的研究.....佐藤彰吾・47

第63回 日本不妊学会関西支部集談会.....63

第60回 日本不妊学会関東地方部会.....66

昭和47年度第17回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録.....72

第8回 国際不妊学会

第2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)

主題：

1. Immunological aspects of reproduction
2. New developments in the neuroendocrinology of reproduction
3. Fertilization and embryonic development in vivo and in vitro, including genetic and evogenetic factors detrimental to the early embryonic development
4. New developments in fertility control
5. Male fertility
6. Mechanism of action of hormones
7. Psychologic and social approaches to human reproduction, including acceptability of fertility regulation methods
8. Recent progress
9. New technical developments in therapeutic and diagnostic procedures

このほか一般演題も募集される予定

主題の形式や発表時間は次号でお知らせします

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 2 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** 昭和48年10月26日(金) 27日(土)
- 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
- 理事会並びに評議員会** 昭和48年10月25日(木) 午後
名古屋観光ホテル
名古屋市中区錦1の19の30 TEL 052(231) 7711
- 総懇親会** 昭和48年10月26日(金)
ホテル ナゴヤ キャッスル
名古屋市西区樋ノ口町1の15 TEL 052(521) 2121
- 学術講演会** I. 特別講演(一題予定)
『生殖生理研究のための実験モデルとしての霊長類』
日本モンキーセンター獣医学博士 田中利男
- II. シンポジウム(予定テーマ)
1) 流産の成因と治療の限界
2) 性腺の機能とその検査
- III. 一般演題
- 演題申込締切** 昭和48年7月31日(厳守)
- 演題申込資格** 本学会会員に限ります。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年度会費を納入の上会員となつて下さい。
- 演題申込方法** 1) 本誌に挿入されている所定の用紙を必ず使用して600字以内の講演内容要旨を添付し、書留郵便で送つて下さい。なおこの講演内容要旨原稿はこのまま写真製版の上予稿集とする予定です。
2) 演題の採択は会長に一任させていただきます。
- 演題受領通知** 演題申込み発送後2週間以内に受取書が未着の場合は連絡して下さい。
- 演題申込先** 〒463 名古屋市守山区大字森孝新田字元補11番地
愛知医科大学付属病院産婦人科内
第18回日本不妊学会総会事務局
渡辺金三郎宛
TEL 052(772) 2311 代表
- 総会・学術講演会参加申込方法** 1) 総会および学術講演会に御出席の方は本誌に挿入の振替用紙裏面が申込書となっておりますので、各事項御記入の上参加費を払つて登録して下さい。
2) 締切 昭和48年7月31日(厳守)
3) 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。
4) 総懇親会費も総会参加費の振替用紙と同一になっています。
- 宿泊・観光について** 日本交通公社に依頼してありますので詳細は本学会誌7月号に案内の予定です。

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

CONTENTS

Effects of Myoactin-C Injection on male Infertility	
..... <i>Y. Nakamura, K. Asaoka, H. Kurokawa & R. Iizuka</i>	1
Separation of a Substance Containing D-Ribulose in Human Seminal Fluid	
..... <i>S. Nagaoka</i>	7
Infertility and Uterine Adhesion	
..... <i>K. Iida</i>	15
Observation on the Enzyme Level of Infertile Human Semen. II. Acid Phosphatase	
..... <i>T. Ishibe & H. Nihira</i>	20
Effect of Glutamic acid Alanine and Glycine Mixtures (Paraprost) on Ventral Protate of Rats	
..... <i>K. Shida, J. Shimazaki, Y. Ito & I. Taguchi</i>	24
A simple test for the function of hypothalamo pituitary-gonadal axis and its clinical application	
..... <i>M. Kusuda & H. Kamamoto</i>	33
Clinical Results in our Infertility Clinic, especially on the systemic sequential hormone therapy using Clomiphene citrate	
..... <i>T. Kaneoka, E. Okada, J. Shimizu,</i> <i>T. Mori & K. Sekiba</i>	39
Histological Behaviour of the Developing Follicle in the Rabbit Ovar	
..... <i>S. Sato</i>	47

男性不妊に対するミオアクチン C 注の効果

Effects of Myoactin-C Injection on male Infertility

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

中村幸雄 浅岡健

Yukio Nakamura Ken Asaoka

黒川博厚 飯塚理八

Hiroatsu Kurokawa Rihachi Iizuka

School of Medicine, Keio Univ Dept. of Obst. & Gyne

不妊期間2年以上、女性側に不妊原因の発見できぬ夫婦のうち、精子濃度5000万/ml以下、運動率80%以下の男性40例を対象として、ミオアクチンC注を週2回1Aずつ、最長6カ月間投与した。精液量に対しては10%（4例）、運動率に対しては40%（16例）、精子濃度に対しては32.5%（13例）、F.I.に対しては37.5%（15例）の有効率を示した。有効例は投与後2～3カ月内に有効性を示した。

妊娠例は40例中2例存在した。

尿中17-KS, 17-OHCS 値, 血中 FSH, LH 値は投与前後に変化なく, 血中 FSH 値は精液状態の悪いものほど高値を示す傾向があった。

副作用に特記すべきもなく, 現在迄われわれが経験した薬剤とほぼ同等の有効性を示した。

ミオアクチンC注は, 注射投与という欠点を有するも, 副作用なく, コストも他薬剤に比し安く, 男性不妊に有効な薬剤と思われる。

はじめに

すでにわれわれは, 男性ホルモン, 下垂体ホルモン, 甲状腺剤, アミノ酸剤, ビタミン剤等を精子減少症に使用し, その効果を報告してきたが, 今回ミオアクチンC注を精子減少症に使用する機会をえたのでここに報告する。

ミオアクチンC注は, 図の1如き組成よりなり, 高エネルギーリン酸化合物である遊離 ATP それ自身の効果と, ATP 存在下により L-シスチン, L-チロジンが活性化され, 活発に生体内の代謝機構を促進せしめ, 細胞および各組織を賦活化せしめることにより精子減少症にも効果が期待される薬剤である。

I. 研究方法及び研究対象

慶応病院および慶応健康相談センター婦人料外来を訪れた不妊期間2年以上、女性側に不妊原因の発見できぬ

図1 ミオアクチンC注の組成

粉剤 (1アンプル中)	
ATP	1.0mg
Vit. B ₁ 塩酸塩	5.0mg
ブドウ糖	50.0mg
液剤 (1アンプル中)	
L-シスチン	0.3mg
L-チロジン	0.3mg
使用時両剤を混合溶解させる	

夫婦のうち、精子濃度5000万/ml以下、運動率80%以下の男性40例を対象とした。

投与方法は、ミオアクチンC注を週2回、1Aずつ皮下注射し、1カ月を1クールとし、最長6カ月間使用した。判定はミオアクチンC注投与前および1クール終了ごとに、禁欲4日間以上のうえ用手法にて採取した精液をもつて判定した。判定法は図2の如く、精液量、運動

図 2 判定基準

- 1) 精液量
 - 著効: + 2 ml 以上の増加
 - 有効: + 1 ml 以上 2 ml 以内の増加
 - 不変: 1 ml 以内の増減
 - 減少: 1 ml 以上の減少
- 2) 運動率
 - 著効: 20%以上の増加
 - 有効: 10%以上20%以内の増減
 - 不変: 10%以内の増減
 - 減少: 10%以上の減少
- 3) 精子数
 - 3000×10⁴/ml 以上
 - 3000×10⁴/ml 以下
 - 著効: 2000×10⁴/ml 以上の増加
 - 1000×10⁴/ml 以上の増加
 - 有効: 1000×10⁴/ml 以上2000×10⁴/ml 以内の増加
 - 500~1000×10⁴/ml の増加
 - 不変: 1000×10⁴/ml 以内の増減
 - 500×10⁴/ml 以内の増減
 - 減少: 1000×10⁴/ml 以上の減少
 - 5000×10⁴/ml 以上の減少
- 4) 妊孕係数 (F. I.)
 - 著効: 50以上の増加
 - 有効: 50以内25以上の増加
 - 不変: 25以内の増減
 - 減少: 25以上の減少
$$F.I. = \frac{\text{精液量 ml} \times \text{精子数/ml} \times \text{運動率}}{100 \times 10^4}$$

率, 精子濃度, 妊孕係数 (Fertility Index, F. I.) をもって行なった。

一部において尿中17KS, 17-OHCS, および血中 FSH, LH の側定値, フーナーテストを投与前後比較した。17 KS は Drekter の神戸川変法, 17-OHCS は Glenn, Nelson の神戸川変法, 血中 FSH, LH は, 第一ラジオアイソトープの HLH, HFSH 測定キットによつた。

II. 研究成績

1) 精液量 (図3)

一部に有効を示す症例も存在するが, 大部分は無効であつた。

2) 運動率 (図4)

有効率は40%と, 他の因子に比し最大の有効率を示した。運動率30%以下の症例では, ほとんど効果がみられぬが, 運動率の高いものほどその効果は著しい。

3) 精子濃度 (図5)

有効率は32.5%で, 1000万/ml 以下の症例では全例無効であり, この群は本来最初より治療対象より除外すべきで, この群をのぞくと有効率は上昇する。

4) 妊孕係数 (F.I.) (図6)

精液量に対する効果

有効率=10%

治療前	例数	減少 (-1ml以上)	不変 (±1ml)	有効 (+2ml以下)	著効 (+2ml以上)
0 ~ 0.9ml	3		2	1	
1.0 ~ 1.9ml	13	1	9		
2.0 ~ 2.9ml	14	2	12	2	1
3.0ml以上	10	1	9		
合計	40	4	32	3	1

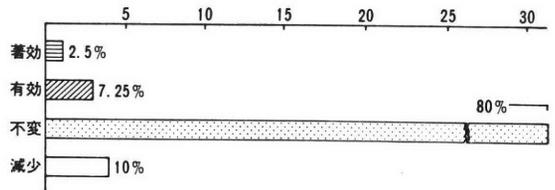


図 3

運動率に対する効果

有効率=40%

治療前	例数	減少 (-10%以上)	不変 (±10%)	有効 (+20%以下)	著効 (+20%以上)
0 ~ 29%	11	1	9	1	
30 ~ 59%	23	2	8	8	5
60%以上	6		4	2	
合計	40	3	21	11	5

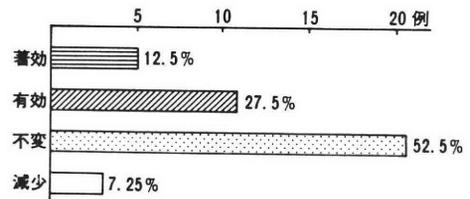


図 4

精子濃度に対する効果

有効率 32.5%

治療前	例数	減少	不変	増加数			
				500×10 ⁴ /ml以上	1000×10 ⁴ /ml以上	2000×10 ⁴ /ml以上	3000×10 ⁴ /ml以上
1000×10 ⁴ /ml以下	5		5				
1000×10 ⁴ /ml以上	5	1	2	1			
2000 "	10	5	2	2		1	
3000 "	12	2	6	2		1	1
4000 "	8		6	1		1	
合計	40	3	24	3	6	3	1

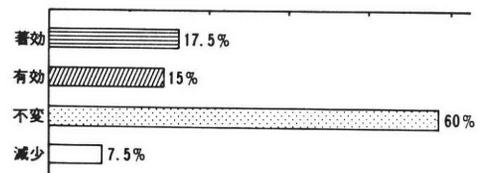


図 5

有効は37.5%であつた。

5) 投与期間と有効性との関係

ミオアクチンC注投与期間と有効性との関係を F.I. について検討を行なった。有効を示した15例中, 8例は

妊娠係数(FI)に対する効果

有効率=37.5%

治療前	例数	減少 (-25以上)	不変 (±25)	有効 (+25~+50)	著効 (+50以上)
0~79	29	3	16	7	3
80~184	11	2	4	3	2
合計	40	5	20	10	5

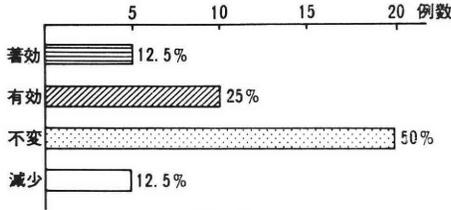


図 6

2カ月以内に有効を示し、残りの7例は3カ月迄にその効果を示した。4カ月以上投与を行なつて有効性を示した症例は存在しなかつた。また、2クール、3クールと治療クールを重ねるごとに、治療効果が増強する傾向はみられなかつた。

6) フーナートテストへの影響 (図7)

40例中、投与前フーナートテスト陰性例18例において、投与はフーナートテストへの影響を比較した。投与はフーナートテスト陰性例は、少なくとも2回以上陰性であつた症例にかぎつた。

陰性から陽性へとフーナートテストが改善された症例は5例存在したが、この群中妊娠例は存在しなかつた。この5例は、いずれも運動率、精子濃度のいずれが改善されていた。

運動率、精子濃度のいずれかが改善されても、フーナートテストの改善がみられなかつた症例は5例あり、他の8例はミオアクチンC注の効果はみられなかつた。

7) 妊娠例について (図8)

40例中2例に妊娠成立をみた。ともに約2カ月半の投与期間の後自然妊娠した。症例①は運動率、精子濃度、症例②は運動率の改善をみとめている。

8) 尿中17KS, 17-OHCS について (図9)

妊娠例

症例	年 令		治 療 前				治 療 後			
	♂	♀	量	濃度	運動率	FI	量	濃度	運動率	FI
①	33	27	2.0ml	2000×10 ⁴	40%	16	2.0ml	4000×10 ⁴	60%	48
②	32	28	2.5ml	4000×10 ⁴	30%	30	2.4ml	4000×10 ⁴	60%	58

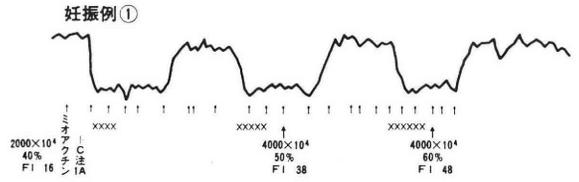


図 8

10例について、投与前後の17-KS, 17-OHCS 値を比較した。いずれも投与前後に著変をみとめなかつた。

9) 血中 FSH, LH 値について (図10)

5例について、投与前後の血中 FSH, LH 値を比較した。いずれも投与前後に著変をみとめなかつたが、血中 FSH 値については、精液状態が悪いものほど、FSH 値が高いように思われる。

10) 副作用について

副作用としては、同一部位に反復注射を行なうと、軽い疼痛を訴える他、特にみとめなかつた。この疼痛も注射部位を変えることによって防止できる。

III. 考 案

精液量に対しては、他の薬剤の場合と同様ほとんど効果を示さなかつた。

運動率に対しては40%、精子濃度に対しては32.5%の有効率を示し、運動率で最大の有効性を示した。精子濃度1000万/ml 以下、運動率30%以下の症例では、全く治療効果のみとせず、むしろ他の方法にゆだねるべきと思われる。

石神等¹⁾の報告によると、ミオアクチンの精子濃度に対する有効率は62.5%、運動率に対しては40%の有効率

フーナートテストに対する効果

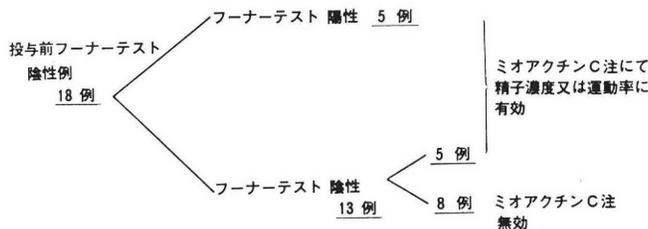


図 7

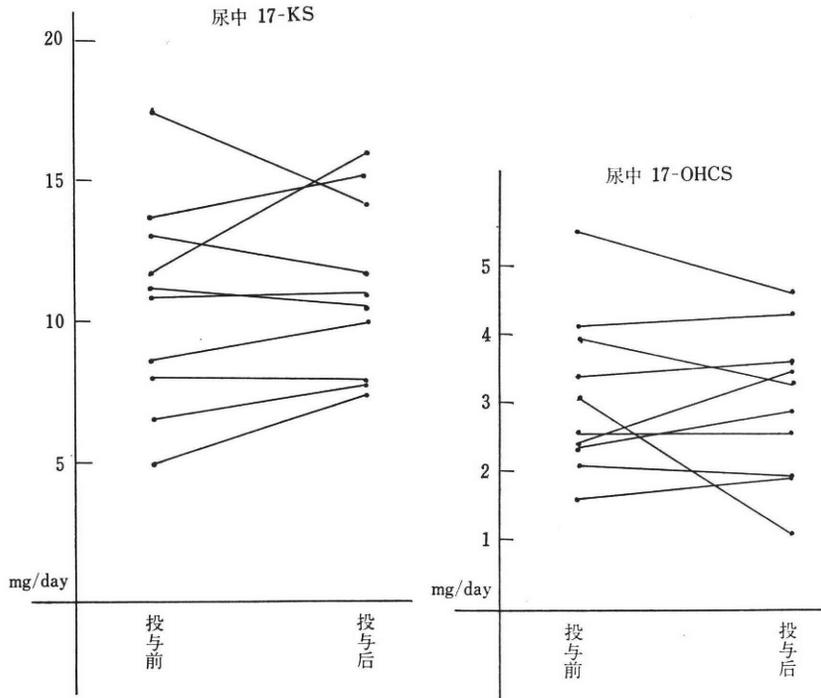


図 9 尿中17KS, 17-OHCS の変動

図 10 血中 FSH, LH 値の変動

症例	精子濃度		運動率		血中FSH mIU/ml		血中LH mIU/ml	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1	1000万/ml	→1000万/ml	50%	→60%	29.4	30.2	26.4	2.8
2	2200万/ml	→3000万/ml	30%	→30%	25	23.2	9.1	9.0
3	2500万/ml	→2000万/ml	90%	→90%	8.2	9.0	10.2	10.0
4	5000万/ml	→8000万/ml	30%	→60%	10.2	10.0	7.2	12.0
5	4000万/ml	→4000万/ml	30%	→60%	9.1	9.5	10.8	13.0

を示し、また根岸²⁾の報告によると精子減少症23例中、妊娠5例、有効8例、無効10例、無精子症3例中、1例に精子をみとめるといふ、いずれもわれわれの成績より好結果をえている。また石神等³⁾によると、ATP 単独では、精子濃度に対して40%、運動率に対しては37.1%と、ミオアクチンC注の場合よりいずれも有効率が低下している。このことは、ミオアクチンC注に含まれる非必須アミノ酸であるL-シスチン、L-チロジンの作用が大きく影響していると思われる。

精子中のATPの存在については、Mann⁴⁾は、その代謝研究よりATPが精子の運動と炭水化物代謝との両方にまたがる重要な鎖として、亦Fructose分解過程における磷酸の供給体並びに受容体として、きわめて重要であるとのべている。著者の一人飯塚⁵⁾は、すでにATP-Naが人精子の運動性および呼吸解糖力を著しく

増強し、これが妊孕性増強に役立つことを実験的に証明しているが、ミオアクチンC注に配合せるL-シスチン、L-チロジンは、これらの作用に加わるに、さらに活発には生体内代謝機能を促進せしめ精子減少症にも有効性を示すものと思われる。

われわれの妊娠例は、図8に示すように、運動率60%、精子濃度4000×10⁴/mlと、改善がみられた後に自然妊娠成立しているが、このことは著者等⁶⁾が従来より経験的に精子濃度3000×10⁴/ml以上になると妊娠率が急上昇することをみとめ主張してきたが、これをあてていど、うらづけていると思われる。

フナーテストへの影響は、その実施のtimingに強く左右されることが多いが、今回の症例は陰性例を一回のみでなく2回以上の陰性例にかぎつたので、timingによる影響は、ある程度ふせげたと思われる。フナーテストは精子免疫、夫婦用の組み合わせに起因する因子等が大きく影響するとされているが、まだ確固たる証明はみられず、われわれの症例の如く、ミオアクチンC注により、有効性を示した症例にフナーテストの改善がみられたことは、フナーテストを左右する因子に、何か精子の性運動性自体の質的改善といったものが考慮されるべきことを意味しているように思われる。

血中FSH, LHについては、近年Radioimmunoassayの普及により、盛んに測定されているが、Franch-

imont et al⁶⁾によると、無精子症中 testicular biopsy で spermatogenesis の存在しない例は血中 FSH 値が高く、spermatogenesis が存在する場合は値が低いと述べている。S. W. Rosen⁷⁾によると、無精子症、精子減少症では、正常人より血中 FSH 値が高いと述べている。われわれは5例と少数例ではあるが、やはり精液状態の悪いものほど、血中 FSH 値が高いようである。しかしミオアクチンC注投与前後の値には、差がみられなかつた。

現在まで、われわれが経験した各種薬剤の効果を F.I. にて比較すると図11のごとくであり、ミオアクチンC注はほぼ平均的効果を示している。しかしながら男性不妊に対する薬剤治療で常に疑問に思われる点は、効果の判定法およびその効果が、はたして本当にその薬剤によるものかの点である。同一人をとつても、その日の状態、

夫婦のうち、精子濃度5000万/ml 以下、運動率80%以下の男性40例を対象として、ミオアクチンC注を週2日1Aずつ最長6カ月投与して、次の結果をえた。

1. 精液量に対しては、有効率10%であつた。
2. 運動率に対して有効率40%、精子濃度に対しては32.5%、F.I. に対しては37.5%の有効率を示した。
3. 有効例は、投与後2~3カ月の間に有効性を示した。
4. ミオアクチンC注の有効例に、フーナーテスト改善例がみられた。
5. 妊娠例は40例中2例存在した。
6. 尿中17-KS, 17-OHCS, 血中 FSH, LH 値は投与前後変動がみられなかつたが、血中 FSH 値は、粘液状態状態の悪いものに高値を示す傾向がある。
7. 副作用は特記すべきものはなかつた。
8. 現在迄われわれの経験した薬剤とほぼ同等の効果を示した。

(本論文の要旨は第17回日本不妊学会総会及び精子研究会(昭47.11)にて発表した。ミオアクチンC注の提供を頂いた第一薬品産業 KK に感謝する)

男性不妊に対する各種薬剤の有効性(F.I.による)

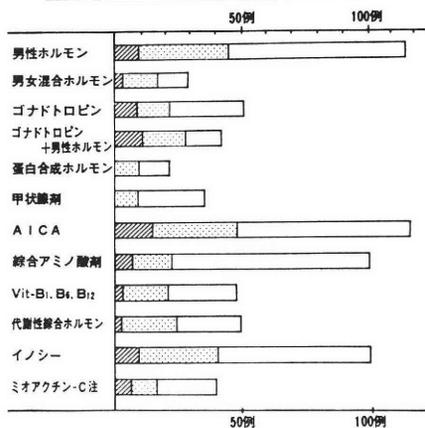


図 11

count の仕方等によつても値は大きく変動し、対象をできるだけ一定にしないと、他の報告との比較は不可能である。このことが薬剤効果に対する大きな不信感をいだかせる大きな原因と思われる。残念ながら本稿においても、大部分は、従来の方法を踏襲せざるをえなかつたが、今後さらに容観的な判定法と、精子代謝研究面での進歩がのぞまれる。

われわれは、ミオアクチンC注を精子減少症に使用し、若干の知見をえた。注射投与という欠点を有するも、従来の薬剤に比し、コストも安く、また副作用もみられぬ点より、男性不妊に有用なる薬剤と思われる。

結 論

慶応病院および慶応健康相談センター婦人科外来を訪れた不妊期間2年以上、女性側に不妊原因の発見できぬ

参 考 文 献

- 1) 石神襄次他：日本不妊会誌，14：(4)，434，1969.
- 2) 根岸壮治：昭和47年度日本不妊学会総会追加講演及び私信.
- 3) Mann, T.: Biochem. of Semen, London, (1955).
- 4) 飯塚理八他：綜合臨床，16：(2)，273，(1959).
- 5) 飯塚理八他：産と婦，33(7)：1058，(1966).
- 6) Franchimont, P. et al.: J. Clin. Endocrin. 34：(6)，1003 (1972).
- 7) Rosen, S. W. et al.: J. Clin. Endocrin. 32：(3)，410 (1971).

Effects of Myoactin-C Injection on male Infertility

School of Medicine, Keio Univ
Dept. of Obst. & Gyne

Yukio Nakamura, Hiroatsu Kurokawa,
Ken Asaoka, Rihachi Iizuka

40 Oligospermic males were treated with Myoactin-C Injection. These 40 cases were picked up from the infertile couples more than 2 years after their marriage and with no evidence of female infertility. The sperm counts were less than 4000×10⁴/ml and the sperm mobility rates were less than 50%.

Myoaction-C Injection was administered subcutaneously twice a week, for at least one month to six months. The increase of semen volume resulted in 4 cases (10%), the increase of sperm mobility rates resulted in 16 cases (40%) and the increase of sperm count resulted in 13 cases (32.5%).

In these treated 40 cases, 2 cases became pregnant. There was no significant change in the

levels of urine 17KS, 17OHCS and of the serum FSH, LH, before and after the administration of Myoactin-C Injection. In the poor condition of semen analysis so severe oligospermic cases, the serum FSH levels significantly high.

Although administrating method is restricted to injection, the Myoactin-C Injection is a beneficial and not so expensive means for the treatment of male infertility.

ヒト精液に見出された D 型リブロースを 含む物質について

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

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任: 林基之教授)

長岡貞雄

Sadao NAGAOKA

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

天野らは解置48時間までの受精鶏卵卵黄および胚芽部分中より全く新しい酸可溶性分画に属するリン酸化合物を抽出分離した。

この物質はリン酸ペプチドとリブロースペプチド部分よりなることを見出し、受精卵にのみ存在することが明らかになった。

未受精卵には存在しないことから、発生に密接な関連があると考え、林は人卵胞液について検索しリブロースペプチドを分離できた。

著者は、比較生化学的見地から、生殖に関連のあるヒト精液について検索したところ、受精鶏卵、人卵胞液と同様にリブロースを含むペプチドを分離することが出来た。

この物質に含まれる糖は、糖反応、ペーパークロマトグラフィー、呈色色調および吸光スペクトル、酵素学的検索によつてD型リブロースであることが決定され、酸水解により、13種類のアミノ酸が検出され、人卵胞液に存在するアミノ酸の他に、ヒスチジン、アルギニン、プロリン、バリンの4種類が多く存在した。

リンは測定されなかつた。

この物質は、超遠沈で単一性が認められ、沈降定数Sは0.80と計算され、他の実験材料より分離された物質に比して分子量が大と考えられる。

I 緒言

精液に関する生化学的研究は精子の成分、物質代謝¹⁾等が主として行なわれ、とくに物質代謝の面における研究はイギリスの Mann ら²⁾を中心として広くなされ、それ以後精子の本来の目的である受精能 (Capacitation) の研究³⁾⁴⁾が近年ますます盛んに行なわれているが、いまだに不明な点もかなりある。

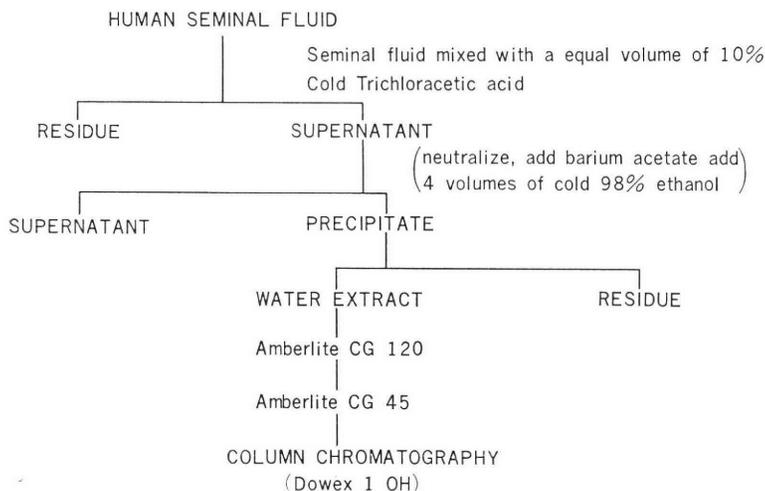
天野ら⁵⁾が解置48時間受精鶏卵の胚芽を含む卵黄中の酸可溶性分画中より全く新しいリン酸化合物をペーパークロマトグラフィーおよびカラムクロマトグラフィーにより分離し、この化合物はD型リブロースを含むペプ

チド部分とリンを含むペプチド部分よりなる化合物⁶⁾で、これは未受精卵には存在せず、受精卵にのみ存在することを明らかにした。

このことから、この化合物は発生初期における物質代謝に関係する物質であろうと推定し、発生と密接な関係ある材料について、鶏卵と同様なものが存在するかどうか比較生化学的意味において分析を試みることにし、人卵胞液については教室の林⁷⁾がすでに報告した。今回、ヒト精液について分析を試みたところ、受精鶏卵、人卵胞液の場合ときわめてよく類似したD型リブロースペプチドをカラムクロマトグラフィーによつて分離精製することが出来たので、本物質の分離とその特性につ

表 1

PROCEDURE OF PREPARATION



いての実験結果を述べる。

II 実験材料および方法

(1) 使用した精液の採取および処理 (表 1)

本実験に使用したヒト精液は、当病院産婦人科外来で、不妊症検査の一つとして用手的に採取したもので、精子数は $60 \times 10^6/\text{mm}^3$ 以上の正常精液を用いた。採取よりトリクロール酢酸添加までは約3時間以内のものを用いた。

抽出方法は第1表に示す通りである。トリクロール酢酸添加より中和までの過程は低温下で出来るだけ迅速に行なう。1回の行程には12mlの精液を使用した。(表1)

(2) カラムクロマトグラフィーによる試料の精製

「バリウム不溶分画」と「バリウム溶エタノール不溶分画」を含んだ沈澱を等量の冷水で3回抽出し、濾液は合して Amberlite CG 120(H⁺型)と混合し、約1分間混和後ガラスフィルターを通じて、Amberlite 45の入っているコルベン中に濾過流注させる。Amberlite CG 120(H⁺型)によって酸性化した溶液はこれによって直ちに中和される。かくして得られた溶液を Dowex 1(OH型)(200~400メッシュ)のカラム(10×50mm)に吸着させて、冷水20mlを流してから0.1Mアンモニア水と0.3Mギ酸アンモン1:10の混合液を100mlの水の混合槽に向う濃度勾配法を用いて溶出した。1時間60mlの流速で溶出させ3mlずつ分画採取した。クロマトグラフィーの全行程は4°Cの低温下で行なつた。

(3) 分析方法

1) 超遠沈分析は日立UCA-1で行なつた。

2) 定量

ペントースは Mejsbaum 法⁸⁾、総リンの定量は Allen 法⁹⁾によつて行なつた。

3) 糖反応

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

4) 試料中に含まれる糖成分の分離

約5ml中にリボースとして約3mgの糖成分が含まれる試料を、Rosevearらの方法¹⁴⁾に従つて、Dowex 50×2(H⁺型)(200~400メッシュ)5mlと混じて封管し、105°C、66時間加水分解し、濾液を凍結乾燥により濃縮したものを糖試料とした。

5) 糖のペーパークロマトグラフィー

下記の展開剤を用いて展開した。

i) n-ブタノール：酢酸：水

(4:1:2v/v) 室温で8時間展開

ii) n-ブタノール：アセトン：水

(5:5:2v/v) 室温で10時間展開

6) 糖の酵素学的検査

i) L-Arabinose-ketol-isomerase による方法

菌株 *Lactobacillus Arabinose* I. A. M. 1041 (= ATCC 1041) から L-Arabinose-ketol-isomerase (EC 5314) を精製¹⁵⁾し、Horeckerの方法¹⁶⁾に従つて行なつた。

測定条件は、0.05M, pH 7.5, トリス-塩酸緩衝液0.3ml, リボース換算にして2μmoleの試料0.04ml, 0.01mlの酵素液(6mg, Protein/ml)を加え、23°Cに解

置する. 20分毎に0.05ml をとり, 用意しておいた水 0.95ml, 70%硫酸 6 ml, 0.2ml のカルバゾール液 (0.12 %, w/v) の混合液中に吹きこみ, 室温に1時間放置後, Dische の方法¹³⁾に従って540nm の吸光度を測定した.

ii) D-Ribitol-dehydrogenase による方法

Nordlie らの方法¹³⁾に従って菌株 *Aerobacter aerogenes* I. A. M. 1160 (=ATCC 9621) から, D-ribitol-dehydrogenase を精製¹⁷⁾した.

測定条件は, 基質として, リボース換算にして 0.2 μ mole の試料, DおよびL型リブロース溶液を用い, これらの基質各々 1.0ml に 0.001 M, NADH 水溶液 0.7 ml, 1.0M, pH 7.4, トリス-塩酸緩衝液 1.5ml, 再留水 0.8ml, 0.1ml の酵素液 (1 mg Protein/ml) を加え, 対照としては, 基質の代りに水 1.0ml を用い, 盲検 (1.0 M, pH 7.4, トリス-塩酸緩衝液 1.6ml, 水 2.5ml) に対する本試験ならびに対照の 340nm における吸光度の減少を 5分または10分間隔で測定した.

7) アミノ酸組成

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

(2) 試薬類その他

DおよびL型リブロース, DおよびL型キシロースは, Glatthaar と Reinchstein の方法¹⁹⁾にしたがって合成し, また他の試薬はすべて市販品を用いた.

III 実験成績

1) カラムクロマトグラフィーによる分離精製 (図 1)

実験方法で述べた如く, 各試験管についてペントース

を測定した結果を第 1 図に示す. 溶出液量 33~51ml の間にペントース陽性部分が出現し, 他の部分にはペントースの存在が認められなかった. このペントース陽性部分の位置は人卵胞液とほぼ同一位置であった. この部分を集めて15倍量の冷アセトンを加え一昼夜冷暗所に放置すると白色絮状沈澱が生ずる. これを遠心分離し, その沈澱物を少量の冷水に溶かし, 再び冷アセトンで沈澱させた. 精液 3 ml より得られた湿性重量は約 1 mg で微量であった (図 1).

2) 分離した試料についての物理化学的分析

i) 超遠沈分析と沈降定数 (図 2, 図 3)

カラムクロマトグラフィーより分離された物質が物理化学的に単一であるかどうかを検索する手段として超遠沈法による分析法がある. 図 2 は試料を 1%水溶液にして, 合成界面セルを使用し, 温度 22.5°C, 回転数 55430 で 10分, 20分, 30分, 40分, 50分後の超遠沈澱像であり, この超遠沈像より各時間の沈降する速度を測定したところ直線関係が得られた (図 3). これより沈降定数 S^{20} を求めると 0.80 と計算された.

分離された物質は超遠沈上では単一性が認められ, 沈降定数から, この物質の最小分子量を推定するとかなり低分子で, 7000以下であろうと考える.

ii) 化学組成

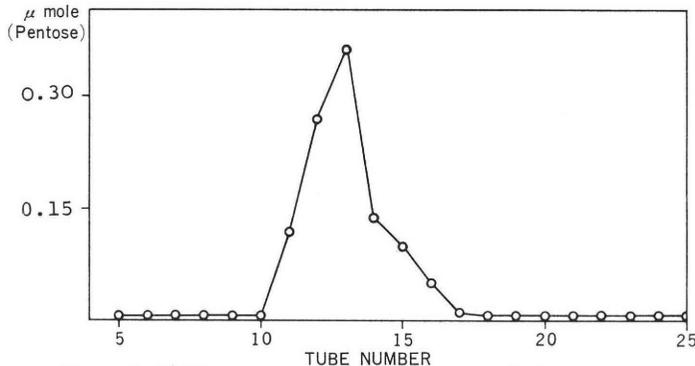
本物質の元素分析値は, 炭素 44.64%, 水素 6.96%, 窒素, 15.67% であつた.

iii) 糖成分について

試料に含まれる糖成分について分析を試みるため, Rosevear らの方法¹⁴⁾によりイオン交換樹脂により試料を水解し遊離糖としてから以下の検索を加えた.

a) 糖反応

CHROMATOGRAPHY OF THE RIBULOSE CONTAINING SUBSTANCE FROM HUMAN SEMINAL FLUID ON A COLUMN OF DOWEX 1 (OH) (10×50mm)



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

図 1

SEDIMENTATION PATTERNS OF THE RIBULOSE CONTAINING SUBSTANCE IN HUMAN SEMINAL FLUID.

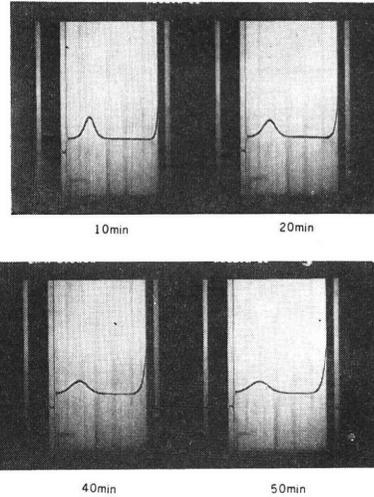


図 2

SEDIMENTATION COEFFICIENT OF THE RIBULOSE CONTAINING SUBSTANCE IN HUMAN SEMINAL FLUID

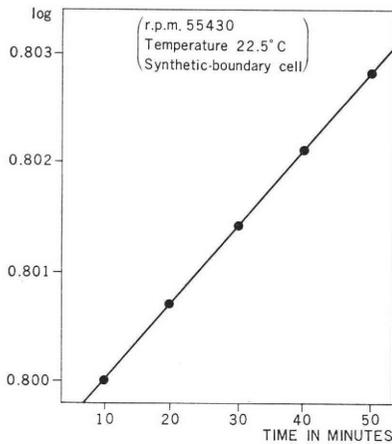


図 3

Horeker ら²¹⁾は、ケト型ペントースであるリブロースは540nm と670nm に吸収極大がみられ、同じケト型ペントースであるキシロローズは540nm の吸光度が非常に弱いと報告している。前述の如く、イオン交換樹脂により水解して得られた遊離糖のオルシノール反応吸収スペクトルを測定してみると、540nm と670nm に吸収極大が認められ、既知リブロースのオルシノール反応吸収スペクトルと完全な一致がみられた。他の糖反応は、シスチン・カルバゾール反応¹³⁾は陽性であり、Seliwanoff 反応²²⁾は陰性であった。

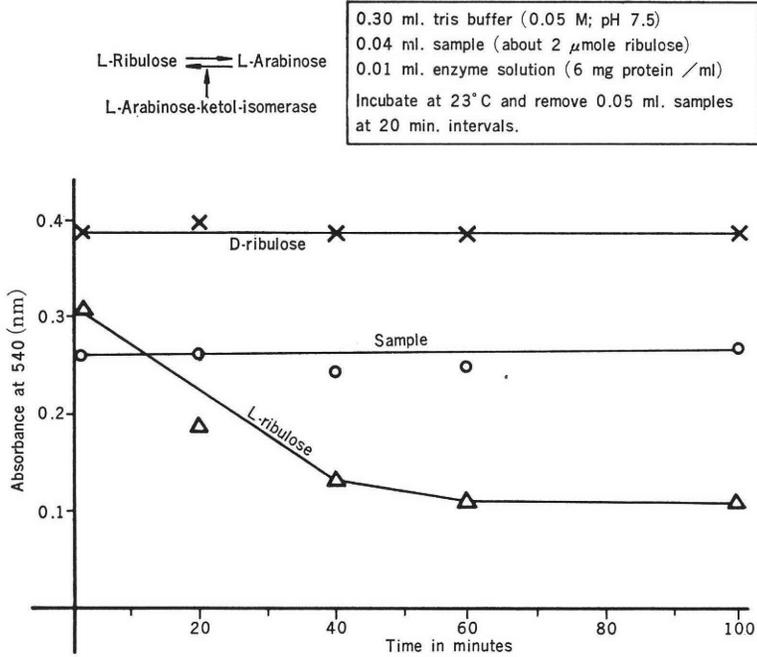
b) 遊離糖のペーパークロマトグラフィー

表2は、遊離糖および各種ペントースの既知標品を実験法で述べた展開溶媒 i), ii) でそれぞれ展開させ、アンスロン・リン酸試薬、アニシジン塩酸試薬によつて呈色させて得た Rf 値および発色色調である。アンスロン・リン酸試薬による呈色色調は、ケト型ペントースでは暗紫色、アルドース型ペントースでは黄色を呈する。アニ

表 2 Rf VALUE AND COLOR REACTION

	n-Butanol Acetic Acid Water	4 1 2	n-Butanol Acetone Water	5 5 2	o-Anisidine HCl	Anthrone- phosphoric acid
Human seminal fluid	0.33		0.67		Pink	Purple
D-ribulose	0.33		0.67		Pink	Purple
L-ribulose	0.33		0.67		Pink	Purple
D-xylulose	0.22		0.52		Pink	Purple
D-ribose	0.30		0.52		Reddish brown	Yellow
D-Arabinose	0.21		0.62		Reddish brown	Yellow
D-Xylose	0.37		0.42		Reddish brown	Yellow

ENZYMATIC ANALYSIS OF L-RIBULOSE



L-ribulose was determined by Cysteine-Carbazole.

図 4

ENZYMATIC ANALYSIS OF D-RIBULOSE

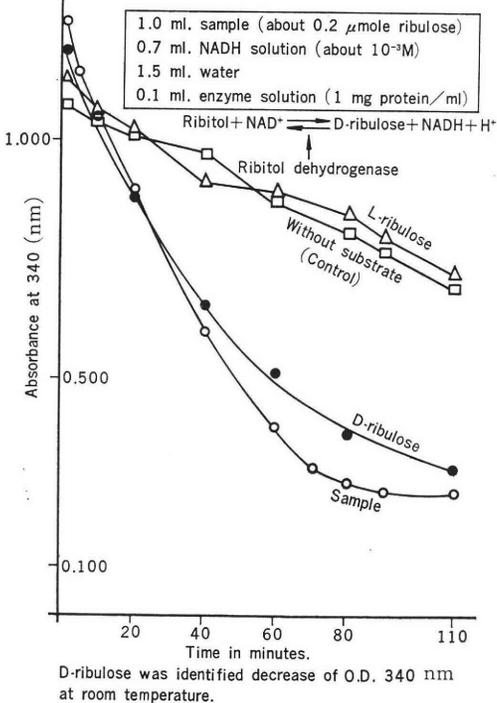


図 5

シジジン塩酸試薬による呈色はケト型ペントースは桃色、アルドース型ペントースは赤褐色を呈する²³⁾。Rf 値および呈色色調も既知リブロースによく一致した。(表 2)

c) D型リブロースの酵素学的検索(図 4, 図 5)

上記の結果より、本物質中に含まれる糖は受精鶏卵、人卵胞液中中存在したと同じリブロースであると推定されるが、これのみでは化学的同定とはならないので、酵素を使用し糖の化学構造である光学活性を調べこの糖が D型か L型リブロースであるかを決定するために実験を行なった。

第 4 図、第 5 図は D-ribitol-dehydrogenase および L-arabinose-ketol-isomerase の糖試料に対する作用である。水解処理後の遊離糖は D-ribitol-dehydrogenase の作用を受けるが、L-arabinose-ketol-isomerase の作用は認められなかった。この結果と前述の実験結果より本物質中に含まれる糖は D型リブロースであると決定されてよいと思われる(図 4, 5)。

iv) アミノ酸組成

本物質がニンヒドリン反応陽性であるため試料を 6 N 塩酸で、105°C、24時間封管中で水解後、アミノ酸分析計によるアミノ酸は、Lysine, Histidine, Arginine, Aspartic Acid, Threonine, Serine, Glutamic Acid, Pro-

表 3 COMPARISON OF YOLK OF CHICK EMBRYO, HUMAH FOLLICULAR FLUID, SEMINAL FLUID AND SALMON EGGS

	Yolk of chick embryo	Human follicular fluid	Human seminal fluid	Salmon eggs
Sugar	D-ribulose	D-ribulose	D-ribulose	D-ribulose
Amino acid	Lysine	Lysine	Lysine	Lysine
	—	—	Histidine	Histidine
	—	—	Arginine	—
	Aspartic Acid	Aspartic Acid	Aspartic Acid	Aspartic Acid
	Threonine	Threonine	Threonine	Threonine
	Serine	Serine	Serine	Serine
	Glutamic Acid	Glutamic Acid	Glutamic Acid	Glutamic Acid
	Proline	—	Proline	Proline
	Glycine	Glycine	Glycine	Glycine
	Alanine	Alanine	Alanine	Alanine
	Valine	—	Valine	Valine
	Isoleucine	Isoleucine	Isoleucine	Isoleucine
	Leucine	Leucine	Leucine	Leucine
Phenylalanine	—	—	—	
Phosphorous	+	—	—	—
S	0.77	—	0.80	0.40

line, Glycine, Alanine, Valine, Isoleucine, Leucine が検出された。

v) リン

受精鶏卵卵黄中より分離された物質にはリンが含有されていることは前述したが、ヒト精液より分離された本物質には Allen 法⁹⁾により測定したが、人卵胞液の場合と同様に測定されなかつた。

vi) 受精鶏卵, 人卵胞液, ヒト精液, 鮭卵²⁴⁾のカラムクロマトグラフィーより分離した物質の組成比較 (表 3)

上述の材料より、酸可溶性、バリウム不溶、バリウム溶エタノール不溶分画のカラムクロマトグラフィーより分離された物質の組成比較を表 3 に示す。(表 3) 糖はすべて D 型リブロース、アミノ酸は受精鶏卵では 12 種類、人卵胞液では 9 種類、ヒト精液では 13 種類、鮭卵では 12 種類であり、リジン、アスパラギン酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、グリシン、アラニン、イソロイシン、ロイシンは共通であるが、アルギニンはヒト精液にのみ存在した。リンは受精鶏卵のみに存在した。各々の材料の分離された物質の 1% 水溶液中における沈降定数は、鶏卵では 0.77、ヒト精液では 0.80、鮭卵では 0.40 であつた。この沈降定数より推定すれば、ヒト精液より分離された物質の分子量は他の材料のものより大きいことが考えられる。

IV 考 按

ヒト精液を人卵胞液と同様にトリクロール酢酸より抽出し、これよりバリウム不溶、バリウム溶エタノール不溶分画を集め、この中からペントースを指標として得られる物質を Dowex 1 (OH 型) カラムクロマトグラフィーにより求めた、ペントース陽性部分は溶出液量 33~51ml に出現した。これは人卵胞液とほぼ同一位置であるが、ペントース含有量は人卵胞液 3ml 中に 64 μg に対し、ヒト精液 3ml 中に 200 μg であつた。他の部分には、人卵胞液と同様にペントースは存在しなかつた。このペントース陽性部分を集めて分析を試み、紫外外部吸収は全く認められず糖成分は実験成績で述べた如く、糖反応、ペーパークロマトグラフィーの Rf 値、呈色色調、酵素学的検索により D 型リブロースであると決定された。また塩酸水解から 13 種類のアミノ酸が検出された。このことから、人卵胞液より分離されたものと同様にリブロースを含むペプチド性物質であろうと思われる。それぞれの材料中のアミノ酸組成を比較すると、塩基性アミノ酸であるアルギニンがヒト精液にのみ存在し、フェニールアラニンは受精鶏卵のみに存在した。

いずれにしても、生殖関係材料である人卵胞液、ヒト精液、鮭卵に受精鶏卵卵黄中より分離された D 型リブロースを含む物質と類似せるものが存在することは、比較

生化学的に興味ある現象といえる。

現在のところ、受精鶏卵、人卵胞液、蛙卵とヒト精液中より分離した本物質の生理、生化学的機構については全く不明であるが、このような生殖組織に存在していることから受精、発生過程時に必要な成分であろうと考えている。

本実験は正常なヒト精液について検討したが、本物質が精漿中に存在するのか、精子の中に存在するか十分な検討をしていないが、表 1 の行程で「バリウム不溶分画」と「バリウム溶エタノール不溶分画」を含んだ沈澱を等量の冷水で抽出後のペントース含有量を調べてみると、正常精液では 101 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、正常精液の精漿では 23.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、精子減少症では 56.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。このことから本物質は精子中に存在していると推定されるがなお十分な検討が必要である。

V 結 論

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

2. 本物質は超遠沈像では単一性が認められ、沈降定数 S は 0.80 と計算された。

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

4. 酸水解により 13 種類のアミノ酸が検出された。

以上のことから、本物質は人卵胞液と類似のリブロースを含んだペプチドであろうと推定した。

終りに臨み、本研究に際して御指導ならびに御鞭撻下さり、また本稿を御校閲下さった林基之教授、生化学教室柳沢勇教授に感謝致します。尚本研究は、生化学教室天野久夫講師との共同研究の一部であり、共同研究途上での、御指導および御尽力に心から感謝致します。また御援助を頂いた林晴男博士に謝意を表します。

本研究の要旨は、VII World Congress on Fertility and Sterility, 第 43 回日本生化学会大会, 第 58 回日本不妊学会関東地方部会において発表した。

文 献

- 1) Mann, T.: *Biochemistry of Semen and of the male reproductive tract*. Methuen, London. 1964.
- 2) Austin, C. R.: Observations on the penetration of the Sperm into the mammalian egg. *Aust. J. Sci. Res. B.* 4 : 581, 1951.
- 3) Austin, C. R.: The capacitation of mammalian Sperm. *Nature*. 170 : 326, 1952.
- 4) Chang, M. C.: Fertilizing capacity of sper-

matozoa deposited in to the fallopian tubes. *Nature*. 168 : 697, 1951.

- 5) 天野久夫 : 生化学, 42 : 68, 1970.
- 6) Amano, H. et al. : First Annual Meeting Society for the Study of Reproduction Abstract papers II : 1968.
- 7) 林晴男 : 日本不妊学会雑誌, 16 : 2, 1971.
- 8) Mejbbaum, W. : *Z. Phisol. Chem.* 258 : 117, 1939.
- 9) Allen, R. T. L. : *Biochem. J.* 34 : 358, 1940.
- 10) Mukhjei, S., Srivastava, H. C. : *Nature*. 169 : 330, 1952.
- 11) Dreywood, R. : *Ind. Eng. Chem. Ana. Ed.* 18 : 499, 1946.
- 12) Bial, M. : *Dent. Med. Wochschr.* 29 : 477, 1903.
- 13) Disch, E. Borenfreund : *J. Biol. Chem.* 192 : 583, 1951.
- 14) Rosevear, J. W., Smith, E. : *J. Biol. Chem.* 236 : 425, 1961.
- 15) P. Z. Smyroniotis : *Methods in Enzymology*, 5 : 344, 1962.
- 16) Horecker, B. L. : *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press, 178, 1965.
- 17) Fromm, H. T. : *J. Biol. Chem.* 233 : 1049, 1958.
- 18) Nordlie, R. S., Fromm, H. T. : *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press. 182, 1965.
- 19) Glatthaar, C. Reichstein, T. : *Helv. Chem. Acta.* 18 : 80, 1935.
- 20) 水島, 赤堀編 : 蛋白質化学 II. 371, 共立出版, 1954.
- 21) 天野久夫ら : 生化学, 44 : 9, 1972.

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

Sadao Nagaoka

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

(Director : Prof. Motoyuki Hayashi)

Human seminal fluid was studied in order to examine whether it has the substance containing ribulose which has been recently found in human follicular fluid.

Acid soluble fraction of human seminal fluid was extracted by adding an equal volume of 10% cold trichloroacetic acid. After neutralization, barium insoluble and barium soluble but alcohol insoluble part was precipitated. The precipitate was suspended in cold water and treated with Amberlite CG 120 and Amberlite CG 45, and then the filtered clear solution was applied to Dowex

1 (OH) column (10×50 mm). Gradient elution was carried out in a mixing chamber containing 100 ml of water by use of a mixture of 1.0 M ammonium water and 0.3 M ammonium formate (1 : 10). 3 ml of the eluate in the tube from No. 11 to No. 17 (33 to 51 ml); this was identical with that in human follicular fluid. This eluate was kept in a cold room until precipitation occurred by adding 15 volumes of cold acetone. The precipitant was found to be a single component when examined with the analytical ultracentrifuge by

means of synthetic boundary cells (55430 r.p.m.). The sedimentation coefficient was 0.80.

The sugar component in the reprecipitant was identified as ribulose by paper chromatography, color reaction, absorption spectra of reaction products in the orcinol and enzymatic analysis. Amino acids were detected in the acid hydrolysate of the reprecipitant; these were lysine, histidine, arginine, aspartic acid, threonine, serine, glutamic acid, proline, glycine, alanine, valine, isoleucine and leucine.

不妊と子宮腔癒着症

Infertility and Uterine Adhesion

金沢大学医学部産科婦人科学教室講師 (主任: 西田悦郎教授)
福井県立病院産婦人科医長 (院長: 小坂政一博士)

飯田 和 質
K. Iida

Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa University Medical School
(Director: Prof. E. Nishida)

不妊と子宮癒着症

1) 過去3年間に子宮腔癒着症と診断した例は22例で、そのうち不妊を主訴として来院したものが3例、無月経および下腹痛等を主訴として来院したものが19例であった。2) 既往の子宮内操作の分類は、人工妊娠中絶術が14例で大半を占め、不全流産および子宮内胎児死亡による子宮内膜搔爬術が4例、内膜搔爬術が3例並びに原因不詳1例であった。3) 来院時の主訴では無月経のみが7例、無月経または過少月経と下腹痛を訴えたもの10例、無月経と下腹部緊満または乳房痛を訴えたもの3例、下腹痛、不妊のみを訴えたもの各1例であった。4) 癒着部位では子宮下部癒着が12例、子宮上部癒着が3例、両者合併は7例であった。5) 治療は頸管拡張、抗生物質、消炎剤、ホルモン剤等を用いたが、頸管拡張は全例に行なつた。1回の処置のみで不十分な場合は繰返し同処置を行ない、子宮腔上部癒着では IUD. の挿入が効果があると思われる。

I 緒 言

不妊症の治療において、その原因となる各因子は多種にわたっているため各診療施設においてもその解明のため一定の検査順序と治療方針をたてて患者に一定期間の通院の心要性を理解させて診療にあたっている。不妊因子のうち、子宮の体部および頸部因子として先天性奇形、強度の發育不全、腫瘍、炎症、内膜機能異常等とともに子宮腔癒着症が注目されている。子宮腔癒着症は炎症、手術および外傷に続発するが、特に子宮筋層の裸出に至る子宮内操作が行なわれた後に感染の合併も加わつて起る外傷性子宮腔癒着症が多い。分娩後の子宮内操作も1カ月以内のものに多く、また不全流産後および人工妊娠中絶は術者によつても子宮腔癒着の頻度は異なるようである。子宮腔癒着が発生すると、1部癒着においても神経内分泌的異常をきたして子宮内膜の再生不全をきたし、無月経、過少月経等の月経異常を招来し、不妊、習慣性流産等の原因となり、不妊と関連して臨床的にも関心がもたれている。当院における症例は不妊を主訴と

して来院したものよりも、無月経、過少月経等の月経異常と下腹痛を主訴として来院したものが多く、既往症と現病症をもとにゾンデ診および子宮卵管造影法を行なつて確診したのである。

II 症 例

(I) 1970年1月より1972年12月までの3年間に於いて、外来を訪ずれた不妊患者は187名で外来患者総数の1.3%であった。不妊患者のうち子宮卵管造影法を行なつたものは172名である。子宮像の内腔の粗大不整を示したものは12例の6.4%に認められ、内膜の陣旧性炎症等の異常も考えられるが、そのうち既往において子宮に手術的操作が加えられて局在性の不整像を示したものは3例の1.6%であった、これら3症例を表1に示したが、造影剤注入中の子宮卵管造影像より子宮腔癒着症と考えられたものである。No. 1の症例は初経13歳、以後月経順、結婚23歳、現在は29歳で既往に卵管閉塞と子宮後屈の手術をうけ子宮内膜搔爬を2回うけている。挙子希望を主訴として来院した不妊患者で HSG 像

表 1 不妊を主訴とする子宮腔癒着症

No.	氏名	既往妊娠	既往症	主訴	H. S. G 像
1		妊娠 0	子宮後屈の手術 内膜搔爬 2 回	不妊 過少月経	両側卵管閉塞 頸部、体部局在性欠損像、脈管像
2		妊娠 0	内膜 2 搔爬回	不妊	頸部、体部、不正欠損像
3		分娩 1 回 人工中絶 1 回	人工妊娠中絶以後 月経異常	不妊 過少月経	体部辺縁不正像、右卵管閉塞

表 2 無月経、下腹痛等を主訴とする子宮腔癒着症の症例

No.	氏名	既往妊娠	現病歴	主訴	初診日所見	処置	経過
1		流産 1 回 経産 2 回 人工中絶 2 回	人工中絶 3 月末、4 月末下腹痛	無月経 下腹痛	頸部癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
2		経産 1 回 人工中絶 2 回	人工中絶 時折下腹痛	無月型 時折下腹痛	頸部癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
3		経産 2 回 人工中絶 4 回	人工中絶	無月経	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質 ホルモン治療	月経(+)
4		経産 1 回 人工中絶 1 回	人工中絶	無月経	頸管癒着	頸管拡張	2 年前にも 同様症状で 来院し治療
5		経産 2 回 人工中絶 3 回	人工中絶 10月, 11月, ホルモン治療	無月経	頸部体部癒着	頸管拡張 内膜剝離	
6		経産 4 回 人工中絶 6 回	人工中絶 5.30 再ソーハ 6 ホルモン	無月経	頸部体部癒着	頸管拡張 抗生物質 ホルモン治療	
7		経産 1 回 流産 2 回	不全流産 子宮内膜ソーハ	過少月経 下腹痛	体部癒着	頸管拡張 抗生物質 ホルモン治療	月経(+) 妊娠(+)
8		経産 1 回 人工中絶 1 回	人工中絶	腰痛 無月経	頸部癒着	頸管拡張	月経(+)
9		経産 1 回 人工中絶 1 回	不全流産 内膜ソーハ	無月経 下腹痛	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+) 妊娠(+)
10		経産 1 回 人工中絶 1 回	人工中絶	無月経 下腹痛	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
11		経産 1 回 流産 1 回 人工中絶 1 回	人工中絶	無月経	頸管癒着	頸管拡張	月経(+)
12		経産 2 回 流産 1 回 人工中絶 1 回	人工中絶	無月経	頸部体部癒着	頸管拡張 内膜剝離 ホルモン治療	月経(+)
13		経産 2 回 流産 2 回	不全流産 内膜ソーハ	無月経 下腹痛	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質 ホルモン	
14		経産 3 回 稽留流産	子宮内胎児死亡 内膜ソーハ	下腹痛	体部癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
15		経産 3 回 人工中絶 2 回	人工中絶 下腹部激痛	無月経, 下 腹痛, 嘔吐	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
16		分娩 0	人工中絶	無月経 下腹痛	頸管癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
17		経産 1 回 流産 1 回	不詳 より無月経	無月経 乳房痛	頸部体部癒着	頸管癒着 I.u.D. 挿入 抗生物質	月経(+)
18		経産 3 回 人工中絶 2 回	内膜検査 3.1 過少月経以後無月経	無月経	頸部体部癒着	頸管拡張 抗生物質	月経(+)
19		経産 2 回 人工中絶 4 回	人工中絶 以後無月経	無月経 下腹痛	頸部癒着	頸管拡張	月経(+)

は子宮腔は狭く頸部および体部像は不整で両側の卵管は鍍針金状で結核性病変と考えられる像である。胸部レ線像は異常を認めなかった。No. 2 は 26 歳の患者で結婚 22 歳、月経順、既往に HSG. 1 回、内膜搔爬を 2 回うけている。当院での HSG. 像で頸部および体部に局在性不整像が認められた。No. 3 は 36 歳で分娩 1 回、

その後人工妊娠中絶をうけて以後過少月経となり続発性不妊で来院した。レ線像では体部の辺縁不整像が認められた。

(II) 子宮腔内操作をうけてから短期間に無月経、下腹痛等を主訴として来院した患者のうちで子宮腔癒着症と診断したものを表 2 に示した。1970 年に 6 例、1971 年に

11例, 1972年に2例の合計19例である。症例の半数以上は以後も挙子希望しており, そのまま放置すれば不妊につながる疾患であるため十分な治療を行なう必要がある。1972年になって急減しているが, 1971年にかなりの頻度のため本症の症例報告を地域的な研究会等で報告し, 開業医の先生方もこの問題に関心がもたれたためと思われる。表1の各症例の要点を述べると No. 3, No. 4, No. 11, No. 12は人工妊娠中絶後に無月経を主訴として来院した患者であり, No. 1, No. 2, No. 10, No. 15, No. 16, No. 19, は人工妊娠中絶後に無月経と下腹痛を主訴として来院し, No. 5およびNo. 6は人工妊娠中絶後に無月経のためホルモン治療をうけていたが月経の発来をみないために来院したものである。No. 7, No. 9, No. 13, No. 14は不全流産後の子宮内操作後に無月経および下腹痛を訴えて来院したものである。その他No. 7とNo. 18は人工中絶後に過少月経ないし無月経を主訴とし, No. 17は原因不詳であるが無月経を主訴として子宮腔全面癒着の症例である。19症例の主訴による頻度をみると, 無月経のみは7名, 下腹痛1名, 月経異常と下腹痛8名, 月経異常と下腹緊満または乳房痛3名となっている。また, 子宮腔の癒着部位では子宮腔下部癒着12名, 子宮腔上部癒着2名両者合併5名である。治療法では頸管拡張は全例に行なっている。それに加えて抗生物質, 消炎剤の投与およびホルモン療法を必要により併用している。No. 17の子宮腔全面癒着の例は頸管拡張後にIUD. を2週間挿入し抗生物質を併用して全治している。治療経過では以後の追跡が出来なかつた3例を除いて全例に月経の発来を認め, 2例は妊娠して当院で分娩している。

(III) 1部の症例のHSG.像を写真に示した。

写真1は表2のNo. 10の症例で1回経産婦で人工中絶を1回うけている。現病歴は[]に人工妊娠中絶うけて以後の無月経と時折の下腹痛を訴えて来院した。初診月日は[]で, 子宮口にゾンデの挿入に抵抗あり, ゾンデ挿入とともに暗赤色の血液を排出し, その後Hegarの頸管拡張器で拡張した。月経終了後にHSG.を行なったものが写真1で頸管部の癒着が右側にまだ残存している。写真2は表2のNo. 11の症例で, 2回経産婦で流産1回と人工妊娠中絶を2回うけている。現病歴は[]某医で人工妊娠中絶をうけて後, 無月経が続いて[]来院し, 子宮腔癒着症の診断で頸管拡張術と抗生物質の投与をうけ, 月経様出血が4日間あり, その後のHSG.像である。

写真に示す如く頸管部の癒着剝離は完全でなく2回目の頸管拡張を行なっている。写真3はNo. 12の症例で2回経産婦, 流産1回, 人工妊娠中絶1回の既往があり,

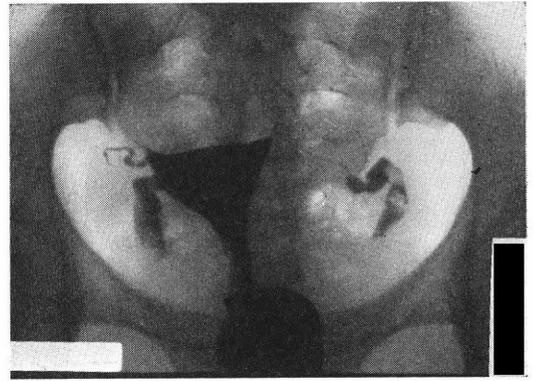


写真1 No. 10のHSG.像(1回頸管拡張後)

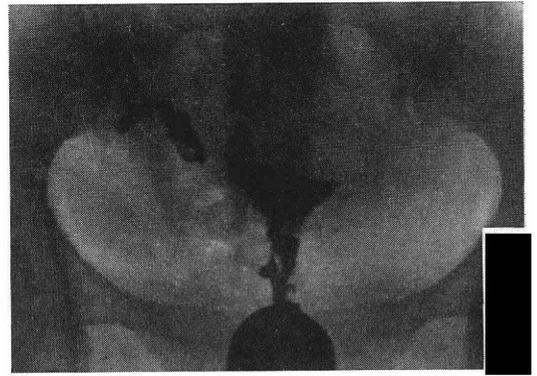


写真2 No. 11のHSG.像(1回頸管拡張後)

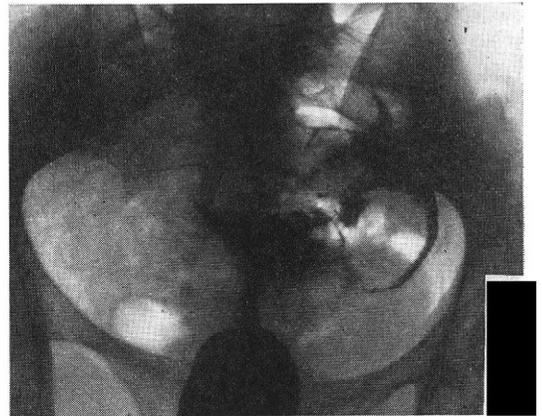


写真3 No. 12のHSG.像(1回頸管拡張術後)

現病歴は[]に人工妊娠中絶をうけた後に無月経と下腹痛を訴えて[]に来院した。Hegar頸管拡張器にて拡張後にHSG.をとった写真である。1部に癒着部が残存している。写真4はNo. 17の症例で1回経産婦で, 流産1回の既往歴があり, 現病歴は[]の最終月経より無月経を訴えて来院した。子宮は正常大で付属器に異常を認めず, 妊娠反応陰

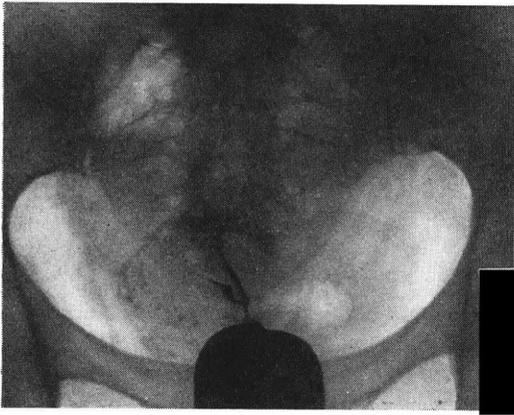


写真 4 No. 17の HSG. 像 (治療前)



写真 5 No. 17の HSG. 像 (治療後)

性で、子宮ゾンデを挿入すると頸管部より体部に至る迄の子宮腔の全面癒着で、硬い砂の中にゾンデを挿入する感じであった。子宮ゾンデ除去後に HSG を行なったのが写真 4 である。子宮ゾンデの挿入部位しか撮影されていない。頸管拡張術後に、IUD. を挿入し、2 週間にわたって抗生物質を投与し、2 週後に IUD. を除去した。IUD. の除去後に月経の発来があり、月経終了後に HSG. を行なった写真が No. 5 で完治したと考えられる。以後も月経は順調である。

III 考 察

Asherman¹⁾ は 1948 年に子宮内操作後に発生した無月経の 29 例を発表し、2 年後²⁾ に HSG. の検査により子宮腔癒着にもとづくものと発表して以来、本症は Asherman Syndrome として知られている。それ以後における発表者により、Amenorrhoea traumatica, Traumatic intrauterine adhesion, posttraumatic intrauterine Synechia 等種々発生されているが、近年は Intrauterine

Synechia と呼ばれている。わが国では松本³⁾、山本⁴⁾、井上⁵⁾、小島⁶⁾、百瀬⁷⁾等の報告があるが、諸外国の報告とくらべてわが国の報告は少ない。

頻度としては、Pinto⁸⁾ は 5,000 例中に 108 例 (2.16%) に本症を認め、仲村⁹⁾ は 7 年間に行なつた経産婦の HSG. より 1,254 例のうち 67 例 (5.3%) に本症を認めている。当院では過去 3 年間に挙子希望を主訴として来院した不妊患者の中では、不妊患者 187 名中に 3 例より認めなかったが、続発性無月経、下腹痛等を主訴として来院した患者のうち、不妊と関連する子宮腔癒着症と診断し治療を行なつたものが 19 例認められている。特に昭和 46 年に多いが、本症に対する認識が高められて昭和 47 年には急減している。Asherman¹⁰⁾ の報告では、2 回以上の掻爬術をうけた後に不妊および反復流産を訴えた 65 例中の 68% に子宮腔癒着を認めたとし、Topkins¹¹⁾ は 25 例の本症を報告し、Siegel¹²⁾ は 468 例の HSG. より 5 例の子宮腔癒着症を認めている。

Foix¹³⁾ は 107 例の本症の原因では、人工妊娠中絶が 52 例、不全流産掻爬後が 47 例で両者が 92.7% を占め主な誘因としている。また、全摘子宮の組織学的検査から、子宮内膜のみによる癒着、結合織による癒着、および筋組織が含まれるものと 3 型に分類している。子宮腔癒着はこれらの報告から、その原因は炎症、焼灼、筋腫核出術後、帝切後、試験掻爬後等もあるが、主な原因となっているものは流産後の子宮内膜掻爬後と人工妊娠中絶後である。

当院における症例も人工妊娠中絶術後が 13 例、不全流産および子宮内胎児死亡による子宮内膜掻爬後が 4 例、その他 2 例となっている。また子宮内操作をうけた後に無月経となつて来院したものが大半を占めているが、主訴および診察上より疑はしい患者のみ検査しての症例であり、既往の子宮内操作、習慣性流産、過少月経、月経困難症等の例に HSG. を行なつて検索すると可成りの頻度に本症がみられる可能性がある。特に習慣性流産の患者に本症の頻度が高い事を百瀬も指摘している。

当院へ不妊を主訴として来院した 2 年以上の不妊例では他の報告より頻度は低かった。

これは既往に子宮内操作をうけている場合が少ない為と考えられる。本症の診断は HSG. によるが、重症例はゾンデ診によつても容易に診断がつくと思われ、当院でもゾンデ診および HSG. で確診したものである。

治療に関しては第 1 に頸部の閉鎖または狭窄の除去が必要であり、その為頸管拡張法が行なわれる。また、抗生物質、消炎剤、止血剤、ホルモン剤等が用いられるが、子宮内膜や卵膜の移植は現在ほとんど用いられていない。

最近 Walther¹⁵⁾ は子宮腔拡張後に IUD. を挿入して好成績をあげ、Cemnios¹⁶⁾ は HSG. のみでも69%に改善がみられたと報告している。当院においては頸部癒着例では頸管拡張のみで治療効果があつたが1回のみでは不十分な場合もあり、抗生物質および消炎剤を併用している。

また子宮腔の上部癒着を合併している場合でも Hegar の拡張器で処置して月経の発来をみる様になり十分であると考え、全面癒着に近い場合は頸管拡張のみでは難治の場合もあり、IUD. を2週間挿入して抗生物質と消炎剤を併用する必要があると思われる。

IV 結 語

1) 過去3年間に子宮腔癒着症と診断した例は22例で、そのうち不妊を主訴として来院したものは3例、子宮内操作後に無月経、下腹痛等を主訴として来院したものが19例であつた。

2) 既往の子宮内操作の分類は、人工妊娠中絶術が14例で大半を占め、不全流産および子宮胎児死亡による子宮内膜搔爬術が4例、内膜搔爬術が3例並びに原因不詳1例であつた。

3) 来院時の主訴では、無月経のみが7例、無月経または過少月経を下腹痛を訴えたもの10例、無月経と下腹部緊満または乳房痛を訴えたもの3例、下腹痛、不妊のみを訴えたもの各1例であつた。

4) 癒着部位では子宮下部(頸管部)癒着が12例、子宮上部癒着が3例、両者合併は7例であつた。

5) 治療は Hegar 拡張器を用いての拡張に加えて、抗生物質、消炎剤、ホルモン剤等を併用したが、頸管拡張は全例に行ない、最も有効な処置と思われた。ただ、1回の処置のみでは不十分な例もあり、また子宮腔の上部癒着例では IUD. の挿入が効果があると思われる。

(終りに、御指導と御校閲を頂いた西田悦郎教授に深謝致します)。

参 考 文 献

- 1) Asherman, J.: J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 55: 23, 1948.
- 2) Asherman, J.: J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 57: 842, 1950.
- 3) 松本清一: 産婦の実際, 11: 92, 1962.
- 4) 山本文男: 産と婦, 31: 103, 1964.
- 5) 井上一正・他: 産婦の世界, 18: 533, 1966.
- 6) 小島・他: 産婦の進歩, 21: 451, 1969.
- 7) 百瀬和夫・他: 産婦の実際, 16: 731, 1967.

- 8) Pinto, V. B.: Rev. Obst. Gynec. Venezuela, 25: 272, 1965.
- 9) 仲村健一: 日不妊会誌, 16: 397, 1971.
- 10) Asherman, J.: Int. J. Fertil. 2: 49, 1957.
- 11) Topkins, P. T.: Am. J. Obst. & Gynec., 83: 1599, 1962.
- 12) Siegler, A. M.: Am. J. Obst. & Gynec., 83: 1595, 1962.
- 13) Foix, A.: Am. J. Obst. & Gynec., 96: 1027, 1966.
- 14) 百瀬和夫・他: 第7回国際不妊学会抄録集, 68, 1971.
- 15) Walther, C.: 第7回国際不妊学会抄録集, 68, 1971.
- 16) Cemnios, A.: 集7第回国際不妊学会抄録集, 68, 1971.

Inertility and Uterine Adhesion

K. Iida

1) During the last three years there have been 22 cases diagnosed as adhesion of uterine cavity, among which 3 the main complaint of 3 was infertility and of 19 amenorrhea and/or pain in the lower abdomen.

2) Previous intrauterine manipulations include artificial abortion, which accounted for the majority, or 14 cases, endometrial curettage due to incomplete abortion or intrauterine fetal death in 4 cases, and endometrial curettage in 3 cases. In the remaining one case, the cause of the disease was unknown.

3) Chief complaints at time of visit consisted of amenorrhea alone in 7, amenorrhea or hypomenorrhea with pain in the lower abdomen in 10, amenorrhea with distention of the lower abdomen or mammary pain in 3, pain in lower abdomen in 1 and infertility in 1 case.

4) The adhesion site was in the lower portion of the uterus in 12, in the upper in 3 and in both in 7 cases.

5) Treatment consisted of cervical dilation, antibiotics, anti-inflammatory agents or hormone preparations. Cervical dilation was performed in all cases. The procedure was repeated when no adequate results were obtained. It appears that inscration of IUD is useful in adhesion of the upper portion of uterine cavity.

ヒト不妊精液の生化学

II. Acid phosphatase について

Observation on the Enzyme Level of Infertile Human Semen.

II. Acid Phosphatase.

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛己教授)

石部 知行 仁平 寛己

Tomoyuki ISHIBE and Hiromi NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of
Medicine Hiroshima, Japan
(Director: Prof. Hiromi Nihira)

男子不妊症患者281例について精漿中酸性フォスファターゼ値を測定し、次の成績を得た。

1. 精漿中には多量の酸性フォスファターゼが含まれ、正精子症群は乏および無精子症群に比し有意に高い酸性フォスファターゼ値を示し、同時に精子運動率との間にも有意の相関がみられた。
2. 精漿中乳酸脱水素酵素、アルカリ性フォスファターゼ値との間に正の相関が、また乳酸脱水素酵素第V分画との間に負の相関がみられた。
3. 季節によつて精漿中酸性フォスファターゼ値は変動し、春にもつとも低く、秋にもつとも高い値を示した。
4. 測定した血清生化学値、尿中ステロイド排泄値との間に有意の相関を認めなかつた。

生活しているすべての細胞は種属特異性をもつ phosphomonoesterase を有し、広く検計されてきたが、その生物学的意義についてはなお十分に明らかにされたわけではない。Kutscher und Wohlbergs⁹⁾が男子尿中に多くの酸性フォスファターゼ (以下 ACP と略す) が含まれ、これが主として前立腺に由来することを明らかにし、不妊精液についても以来多くの検計が行なわれ、この酵素値が精子活動性または運動性との間に相関ありとした報告を始めとし、各種精液中有形成分との関係、さらに2・3その他種酵素値との関係について論じたものは多いが⁶⁾¹²⁾、不妊症に対する ACP を含む各種精漿中酵素の関与はまだ十分明らかにされた訳ではない。今回著者は不妊ヒト精漿中 ACP について四季との関係を含め、2・3の面より検討したのでその成績を報告する。

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月までの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患者281例を前報に示した条件を除いて無選択的に対象とし、前報と同一の規準にもとづいて正精子症 (以下Nと略す) 群、乏精子症 (以上Oと略す) 群および無精子症 (以下Aと略す) 群の3群に分けた。それぞれの症例数はN群70例、O群95例およびA群116例であり、その平均年齢はそれぞれ31.8 (R=23~39) 歳、32.9 (R=27~40) 歳および30.9 (R=26~37) 歳であつた。

精液の採取法ならびに測定までの条件は前報の通りで、ACP 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/ml (以下 KAu/ml と略す) で示した。

得られた ACP 値と精液中有形成分、精漿中酵素活性との関係を見るとともに、四季に伴なう ACP 値の変動を前報と同様に検計した。

血清生化学値および尿中ステロイド排泄値との関係について検討したが、その測定法は前報の通りである。

Table 1 Acid phosphatase level in infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density

Group	No. of cases	Acid phosphatase level	
		Mean \pm S.E.	Range
Normospermia	70	3730.0 \pm 223.4	1200—9000
Oligospermia	95	3372.2 \pm 136.3	1110—6480
Azoospermia	116	3241.7 \pm 106.5	1220—5900

Levels for ACP are given as King-Armstrong units/ml

成 績

I. 精漿中 ACP 値と精液中各種示標との関係

a) 精子濃度と ACP 値 (Table 1)

N 群が 3730 KAu/ml とともに高い値を示し、この値は O 群の 3372 KAu/ml ならびに A 群の 3241 KAu/ml に対しきわめて有意 ($p < 0.01$) に高く、また O 群の値は A 群に比し有意 ($p < 0.05$) に高かった。

b) 精液量、精子濃度および運動率との関係 (Table 2)

A 群では精液量との間に有意の相関を認めなかった。O 群では運動率との間に、また N 群では精子濃度との間にきわめて有意 ($p < 0.01$) の相関がみられた。全体としてみた場合 ACP 値は精子運動率ならびに精子濃度との間にきわめて有意 ($p < 0.01$) の相関がみられたが、精液量との間には有意の相関を認めなかった。

c) 精漿中 2・3 の酵素値との関係 (Table 3)

乳酸脱水素酵素およびアルカリ性フォスファターゼ値との間にきわめて有意 ($p < 0.01$)、また乳酸脱水素酵素第 V 分画との間に有意 ($p < 0.05$) の逆相関がみられた。

II. 四季と精漿中 ACP 値との関係 (Table 4)

N、O および A 群のいずれも春にもつとも低い ACP 値を示し、A 群では夏および秋の値は春に対し有意 ($p < 0.05$) に高く、O 群では、春に対し残る季節はいずれもきわめて有意 ($p < 0.01$) に高い値を示した。また N 群でも秋ならびに冬の値は春に対し有意 ($p < 0.05$) に

Table 3 Correlative coefficient of acid phosphatase level to other enzymes in infertile human seminal plasma

ACP level in seminal plasma	No. of cases	r =
Lactate dehydrogenase	79	0.4053**
Lactate dehydrogenase isoenzyme V fraction	29	-0.4455**
Alkaline phosphatase	66	0.3748
Leucine aminopeptidase	70	0.1249

高かった。

III. 血清生化学値と精漿中 ACP 値との関係 (Table 5)

検討された血清中各種示標のいずれとも有意の相関を示さなかった。

IV. 尿中ステロイド排泄値と精漿中 ACP 値との関係 17 KS, (17 OHCS) のいずれも精漿中 ACP 値との間に有意の相関を認めなかった。

考 按

ヒト精液の生化学については Mann⁶⁾ の著書に詳しいが、男子不妊症の診断におけるその意義、他の示標との関係といったことについては不明のことが多い。精漿中 ACP が主として前立腺に由来することは古くから知られ⁵⁾、前立腺の生理と分泌能を忠実に示すものと考えられてきた¹⁾。精子濃度と ACP 値の間に負の相関があるとの報告¹¹⁾もあるが、今回はヒト精液での Robach and Homolka⁹⁾ の成績と同様 N 群でもつとも高い値を示し、O 群、A 群の順に低下した。しかしこの場合精液中 ACP が前立腺のみならず精子にも由来する⁴⁾ ということから、その理解には十分な配慮が必要であろう。

精漿中 ACP 値と他の精液有形成分との関係について Schirren¹²⁾ は ACP 値の正常範囲の広いこととともに、前立腺機能に対しては関係するが、有形成分との間に関係はないとし、精子障害の強い場合精漿中 ACP 値が上昇する可能性もあるが⁴⁾、Nikolowski⁷⁾ の運動率の低い例では ACP 値が低いとした報告に一致する成績、すな

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

ACP level 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			94	0.3682**	54	0.2254	148	0.3115**
Density of sperm			94	0.2370*	54	0.3849**	148	0.2250**
Volume of semen	96	-0.1740	94	0.2303*	54	0.0067	244	0.1248

Note: * ; $p < 0.05$ ** ; $p < 0.05$

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

Season	Azoospermia			Oligospermia			Normospermia		
	No.	Age	Mean \pm S.E.	No.	Age	Mean \pm S.E.	No.	Age	Mean \pm S.E.
Spring	28	31.8	2772.1 \pm 151.4	19	34.2	2846.3 \pm 355.0	36	32.7	3673.3 \pm 332.4
Summer	22	29.2	3133.6 \pm 269.3	21	32.2	3266.1 \pm 322.2	10	27.3	3684.0 \pm 542.4
Autumn	48	31.2	3671.7 \pm 170.2	23	31.9	3819.1 \pm 136.2	8	32.0	3860.0 \pm 406.4
Winter	18	30.3	2957.8 \pm 271.5	32	33.5	3538.2 \pm 243.9	16	32.0	3281.3 \pm 561.7

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

ACP level in seminal plasma to	No. of cases	r =
Total protein	67	0.0746
A/G ratio	62	0.0566
Total bilirubin	51	0.0726
Thymol turbidity test	66	-0.0328
Total cholesterol	64	-0.2002
Alkaline phosphatase	61	0.2131
Glutamic pyruvic transaminase	65	0.0716
Glutamic oxalacetic transaminase	50	0.0405
Creatinine	50	-0.1890
Urea nitrogen	50	0.1105

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

ACP level in seminal plasma to	No. of cases	r =
17-Ketosteroids	46	0.0143
17-Hydroxycorticosteroids	46	0.1003

わち精子濃度、精子運動率との間に正の相関がみられた。

精漿中酵素値、特にアルカリ性フォスファターゼ値との関係について Stallcup¹⁾ は相関ありとし、乳酸脱水素酵素との関係について Graghack and Kropp²⁾ は相関ありとした。今回もこれら先人の報告と同様乳酸脱水素酵素値、アルカリ性フォスファターゼ値との間に ACP は正の相関を有し、乳酸脱水素酵素第 V 分画との間には負の相関を認めた。このことはこれらの酵素が主として前立腺由来¹⁾ であることを考えれば当然の成績である。

四季に伴なう尿中、血中ステロイド値あるいは血中酵素値の変動についての報告がみられるが³⁾、ヒト精液中の酵素値の変動をみたものはない。今回の成績ではヒト精漿中 ACP 値も季節によって変動し、春にもつとも低い値を示し、ヒト性機能と関係して興味ある事実であ

るが、ともに前立腺由来とみられているアルカリ性フォスファターゼ値の変動と一致しなかつたことは前立腺機能の多様性を示すものである。

前立腺機能が性ホルモンレベルによつて支配されていることはよく知られたところで、加齢に伴つてみられる ACP 値の低下も男性ホルモン産生能の低下に関係するとされてきたが²⁾、今回は尿中ステロイド排泄値からみる限りこれを支持する成績は得られず、このことは症例数はなお少ないにしても、前立腺機能が男性ホルモンレベルのみによつて支配されるものでない¹⁾ ことを示すもので、四季に伴なう精漿中 ACP ならびアルカリ性フォスファターゼ値の変動の不一致と合せて興味ある事実である。

以上男子不妊症患者の精漿中 ACP について 2・3 検討してきたが、なおその診断ないし意味づけについては多くの研究が必要と思われる。

結 語

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月までの6年9カ月間に経験した男子不妊症患者281例について精漿中 ACP 値を測定し、次の成績を得た。

1. 精漿中には多量の ACP が含まれ、N群はOおよびA群に比し有意に高い ACP 値を示し、同時に精子運動率との間にも有意の相関がみられた。
2. 精漿中乳酸脱水素酵素、アルカリ性フォスファターゼ値との間に正の相関が、また乳酸脱水素酵素第 V 分画との間に負の相関がみられた。
3. 季節によつて精漿中 ACP 値は変動し、春にもつとも低く、秋にもつとも高い値を示した。
4. 測定した血清生化学値、尿中ステロイド排泄値との間に有意の相関を認めなかつた。

文 献

- 1) Eliasson, R.: Fertil. Steril., 19: 344(1968).
- 2) Grayhack, J. T. and Kropp, K.: Trans. amer. Assoc. genitourin. Surg., 56: 6(1964).
- 3) Iatron Co. Ltd.: Technical Bulletin ACP-S.

- Tokyo(1970).
- 4) Kipping, D. : Clin. Chim. Acta, 33 : 409 (1971).
 - 5) Kutscher, W und Wohlbergs, H. : Hoppe-Seylers' Z. physiol. Chem., 236 : 237(1935).
 - 6) Mann, T. : The biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Methuen Co. Ltd., London(1964).
 - 7) Nikolowski, W. : Dermatol. Wschr., 141 : 228(1960).
 - 8) Robach, J. and Homolka, J. : Fertil. Steril., 12 : 368(1961).
 - 9) Roussel, J. D. and Stallcup, O. T. : Amer. J. veter. Res., 28 : 721(1963).
 - 10) Roussel, J. D. and Stallcup, O. T. : Fertil. Steril., 17 : 483(1966).
 - 11) Stallcup O. T. : J. Dairy Sci., 48 : 752 (1965).
 - 12) Schirren, C. : Dermatol. Wschi., 141 : 228 (1960).

plasma having 3 years duration of infertility was determined.

1) Very high amount of acid phosphatase were found to be in seminal plasma with infertility and the levels found in normospermic and oligospermic seminal plasma were significantly higher than that in azospermic.

2) Acid phosphatase level were significantly correlated with density and motility of the sperm, and with lactic dehydrogenase and also alkaline phosphatase levels in seminal plasma. Significant negative correlation were observed between acid phosphatase level and lactic dehydrogenase isoenzyme V fraction.

3) Changes of acid phosphatase level as related to season were observed, namely the most highest in autumn and the lowest in spring.

4) Acid phosphatase level in seminal plasma showed no correlation with 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids in urine and blood chemicals evaluated.

Observation on the Enzyme Level of Infertile Human Semen II. Acid Phosphatase

Tomoyuki Ishibe and Hirome Nihira

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

Acid phosphatase level in series of 281 seminal

L-グルタミン酸, L-アラニン, アミノ酢酸混合製剤 (Paraprost) のラット前立腺に及ぼす影響について

Effect of Glutamic acid Alanine and Glycine Mixtures
(Paraprost) on Ventral Protate of Rats

群馬大学医学部泌尿器科教室

志田 圭三 島崎 淳
Keizo SHIDA Jun SHIMAZAKI
伊藤 善一 田口 五百枝
Yoshikazu ITO Ioe TAGUCHI

Department of Urology, School of Medicine, Gunma University

L-グルタミン酸・L-アラニン・アミノ酢酸混合剤 (P.) の前立腺に及ぼす影響を検討すべくラットを用い testosterone (T.), estradiol-17 β (E.) との併用投与実験を行なった。去勢成熟では, T.+P. 投与は T. 投与にくらべ 5 α -還元酵素活性増強並びに遊離アミノ酸量増加をきたし, T.+E. 投与では 5 α -還元酵素, アルカリ・ホスファターゼ活性増強をみたが, 遊離アミノ酸量は不変であった。しかしながら, T.+E.+P. 投与を行なうと両酵素活性増強に抑制がみられ, また, 遊離アミノ酸も減少するという現象がみられた。未処置老齢ラットに多量の P. を与へても前立腺には何等影響はみられなかつた。以上の成果からして, P. はラット前立腺機能に対し軽度の促進効果を示すものであるが, 特殊の内分泌環境にあつてはかえつて機能抑制という逆効果をあらはすものと推論した。

緒 言

近年本邦にあつても平均寿命の延長にともない前立腺肥大症々例は増加の傾向を示している。本疾患はいわば老人性疾患であり, 同時に諸種に合併症を有する事が多く, 根治療法である観血的手術が適応とならない症例が少なく, 保存的薬物療法の開発が要望されている。1958年 Feinblatt らがアミノ酸配合剤が本症に対し有効であることを報告して以来, 多くの臨床治験が試みられ, 本症に伴う排尿障害改善の事実が示されている。著者らはこの事実に興味をもち, これらアミノ酸配合剤が前立腺に対しそのような影響を与えるものであるかラットを用い代謝の面から検討を試みたのでその成果について報告する次第である。

実験方法

A. 動物

すべて Wistan 系雄ラットを使用し, 室温 22°C, 湿度 50% の恒温室内にて日本クレア CA-1 を以て飼育した。

B. 投与薬剤

アンドロゲンとしては testosterone propionate (T), エストロゲンとしては estradiol-17 β benzoate (E) をそれぞれ 0.1ml ゴマ油に溶解せるものを用い, 前者にあつては 200 μ g, 後者にあつては 20, 40, 並びに 80 μ g をそれぞれ筋注にて連日投与。なお, アミノ酸配合剤である paraprost (P) はアミノ酸構成 L-グルタミン酸 265 : L-アラニン 100 : アミノ酢酸 (グリシン) 45 のもので young aduet rat では 120mg, aged rat では 200mg 並びに 600 mg 連日経口投与が行なわれた。

C. 実験計画

Young aduet rat (以後成熟ラットと略記) については 8 週齢にて去勢。去勢後 1 週より 2 週に亘り下記のグループに分けて T, P, E の投与を行なった。投与終了

後24時間で剖殺，前立腺腹葉をとりだし，重量，核酸，クエン酸，ホスファターゼ並びに5 α -reductase 活性の測定を行なった。

(第1回実験)

1. T 投与
2. T+P 投与
3. T+E₄₀ 投与
4. T+E₈₀ 投与
5. T+E₄₀ 投与
6. T+E₈₀+P 投与
7. 去勢対照

(備考：E₂₀ は estradiol benzoate 20 μ g の略)

Aged rat (以後老齡ラットと略記) については生後1年～1年3カ月のものを用い，去勢の前処置を行なうことなく，P200mg 並びに600mg 3週間に亘り経口投与を行ない，上記にならない検討を行なった。

なお，薬剤投与終了後24時間予め絶食せしめたグループについてアミノ酸測定が行なわれている。

D. 各種検査法

核酸定量……Hutchinson (1952) の方法にて抽出し，Schneider (1957) の方法にて呈色測定

ホスファターゼ活性測定……Schmiat (1955) の方法にて測定

クエン酸定量……Speck ら (1946) の方法にて測定

5 α -reductase 活性測定……testosterone を基質とする in vitro incubation における5 α -dihydro-testosterone 生成率を以て判定する著者らの方法を用いて測定

遊離アミノ酸測定……鷹野 (1964) の方法に従い液体クロマト分析法にて測定を行なった。すなわち，ホモジネートをピクリン酸で除蛋白，Dowex 2 \times 10 cl⁻型樹脂でヒクリン酸を除去後減圧濃縮にてえられたサンプルを日立液体クロマトグラム 034 型にて分析，ニンヒドリンで呈色，定量するものである。遊離アミノ酸については前立腺に対する対照として腎をとりあげ同様の検討を行なった。

病理組織学的検索……腹葉をふくむ前立腺各葉並びに消囊等につきホルマリン固定，HE 染色を行ない形態学的変化につき観察を行なった。

実験成績

A. 成熟ラットにおける成績

本実験は去勢ラット前立腺腹葉におけるTの効果がEあるいはPとの併用，さらに3者併用によりどのような影響をうけるかを検討する目的で行なわれたものであり，その成果は次の如くである。

(1) 重量，核酸，クエン酸，ホスファターゼ，5 α -

Reductase について。

前立腺腹葉の重量，DNA 量，クエン酸量並びに酸性ホスファターゼ活性はT投与(200 μ g \times 14日)により顕著な増加をみるが，同時にE (20, 40, 80 μ g \times 14日)，P (120mg \times 14日) 併用投与を行なっても明らかな変化はみられなかった。ただ，E80 μ g \times 14日併用投与群においてはT単独投与にくらべ軽度の抑制効果がみられ，しかもPの同時併用もこの現象に対して何等の修飾を示さなかった。

RNA については併用E量の増加につれ，軽度ではあるが減少傾向がみられたが，同時にPを与えてもほとんどこの傾向には影響はみられなかった。

EならびにPの影響が明らかに認められたものはアリカリ・ホスファターゼ並びに5 α -reductase 活性であった。TにEを併用投与するとき，アルカリ・ホスファターゼ活性は顕著な上昇をみ，20, 40, 80 μ g とE量がますますにつれて，活性上昇はより一層明らかとなつていく。この現象に対するPの影響にはきわめて興味ぶかいものがみられた。すなわち，T+P群ではその値はT群とほぼ同一であるが，T+P+E群にあつてはその値は常にT+E群をやや下廻つていく。E併用による当該酵素活性の上昇がさらにPをも併用する事により多少とも抑制されると推論される結果である。

5 α -reductase についてみるに，T投与により顕著な回復をみた当該酵素活性はEの併用により一段と上昇を示し，しかもE20, 40, 80 μ g とE量がますますにつれ活性上昇はより顕著となつていく。これに反し，Pの併用はE存在の有無により相反する作用効果を示している。すなわち，T+P群にあつてはT単独群にみられる5 α -reductase 活性回復に対して明らかな協力的影響を示している。これに対して，T+E+P群にあつては，T+E併用によつて示された当該酵素活性増強効果がさらにPを併用する事によりかえつて抑制されるという一見矛盾する結果がえられている。

(2) 遊離アミノ酸について

遊離アミノ酸の検討はT投与群，T+E (20 μ g) 投与群並びに T+E (20 μ g)+P投与群について行なわれた。その成績は表2の如くで，T単独投与に対し，P，E並びにE+P併用投与の影響は腎と前立腺との間に大きな相違が観察された。すなわち，腎についてみるに，T+P群はT群にくらべ，9種の主要アミノ酸のうち，6種は不変，Asp, Glu は軽度減少，Ser は高度減少を示し，総量としては軽度の減少がみられている。T+E群では6種が不変，Ser, Glu 軽度増加，Pro 高度増加がみられ全体として軽度の増加がみられた。T+E+P群にあつては，個々のアミノ酸についてもEあるいはP併

表 1 去勢成熟ラット前立腺に対する testosterone, 単独並びに estradiol, paraprost 併用投与の影響

	前立腺重量	RNA	DNA	RNA/DNA	Acid Pase	Alkli Pase	クエン酸	5 α - Reductase
	mg/100g B.W.	μ g/gland/ 100g B.W.	μ g/gland/ 100g B.W.		μ mol/ min./g	μ mol/ min./g	μ g/gland/ 100g B.W.	m μ mol/ g/hr.
1. T	89.7	734.6	236.8	3.10	3.51	6.86	45.60	5.93
	80.4	742.1	249.2	2.98	3.94	7.50	34.97	11.10
2. T+P	90.9	778.1	266.3	2.92	3.05	7.07	42.00	14.8
	84.3	725.0	225.1	3.22	3.67	6.83	40.72	14.7
3. T+E ₂₀	81.2	636.6	247.7	2.57	3.99	26.06	32.24	13.6
4. T+E ₄₀	96.2	709.0	268.4	2.64	3.68	19.20	42.70	7.9
5. T+E ₈₀	76.8	368.6	177.4	2.08	2.35	21.80	45.00	13.4
	75.7	564.0	233.9	2.41	3.35	29.04	37.02	15.9
6. T+E ₂₀ +P	87.2	602.6	243.3	2.48	3.59	21.75	44.56	9.7
7. T+E ₄₀ +P	86.7	661.5	287.0	2.30	3.47	17.20	45.40	10.6
8. T+E ₈₀ +P	78.5	577.0	261.4	2.21	3.31	20.00	41.50	11.2
	80.6	456.2	211.2	2.16	3.81	27.23	47.63	8.8
9. 去勢対照	(3.6)	(9.6)	(23.3)	(0.41)			(7.5)	

備考: Wistar 系雄ラット, 8 週齢にて去勢, 1 週後より, 各薬剤 1 日 1 回 2 週間連続投与.

T...testosterone propionate (油溶) 200 μ g

E...estradiol benzoate (油溶), E₂₀ は 20 μ g, E₄₀ は 40 μ g, E₈₀ は 80 μ g

P...paraprost 120 mg 経口投与.

用による効果が相殺しあい全体として, T 単独投与群とかはらぬ値が示されている.

これに対し, 前立腺にあつてはきわめて奇異な結果がえられている. アミノ酸全量についてみると, P 併用は T 単独にくらべ軽度の増加を示し, E 併用は不変である. しかしながら E+P の併用は T 単独にくらべ軽度減少という結果を示しており, (表 2, 表 3) E, P 両者併用群では腎にみられた E 併用効果と P 併用効果の相和とは全くことなる影響の出現している事が示された. また, T 群に対する T+P, T+E, T+E+P 群の変動は個々の主要 10 種アミノ酸についてもことなつた態度が示されている. Pro は P 併用により軽度減少, E 併用により中等度減少, さらに E+P 併用により高度減少を示している. その他のアミノ酸は P 併用群では Thr を除き中等度ないし軽度増加を示しており, E 併用時には不変ないし減少増加の傾向がみられている. これに対し, E+P 併用群では Asp を除き大多数のアミノ酸が減少を示している.

なお, 病理組織学的検索においては各群の間に明らか

な差異を認めることが出来なかつた.

B. 老齢ラットにおける成績

本実験は無処置老齢ラット前立腺腹葉における多量 P 投与の影響を観察する目的でなされたものであり, その成果は次の如くである.

重量, 核酸, クエン酸, ホスファターゼ, 5 α -Reductase についてみるに, P 200mg, 600mg 投与群と対照群との間にほとんど差異をみとめる事が出来なかつた. また, 遊離アミノ酸についても, 1, 2 のものに軽度の増減がみられたのみで, 個々のアミノ酸並びに総量に関して P 多量投与は無影響と考えられる所見であつた. なお, 組織像においても明らかな変化は観察されなかつた.

総括並びに考按

グリシン・アラニン・グルタミン酸合剤が前立腺肥大に用いられるようになった契機は全く臨床経験にもとづくものである. 本療法の提唱者である Feinblatt & Grant (1958) の言によれば, アレルギー患者に対する

図 1 成熟去勢ラット前立腺腹葉に対する Testosterone 単独並びに Estradiol, Paraprost 併用投与の影響

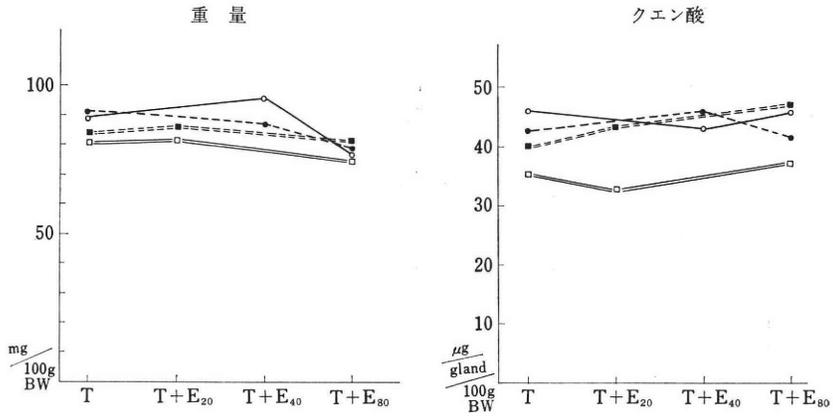


図 1-1

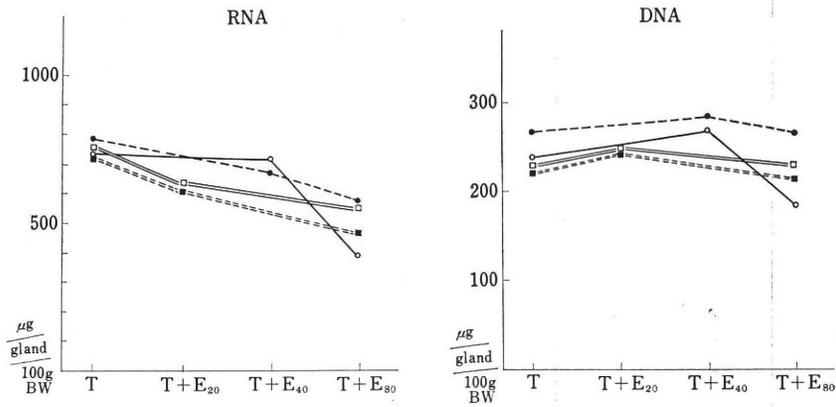


図 1-2

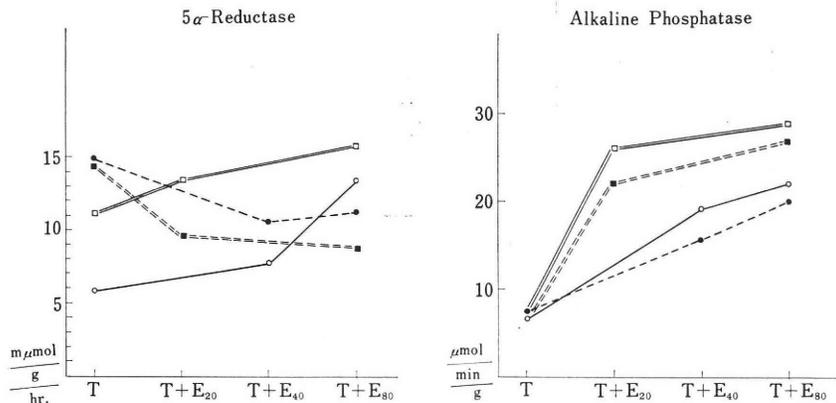


図 1-3

備考：表 1 のデータを図解したものである。

表 2 Testosterone, Estradiol, paraprost 投与去勢成熟ラット前立腺並びに腎の遊離アミノ酸値

		T		T+P		T+E ₂₀		T+P+E ₂₀	
		$\mu\text{mol.}$	(%)	$\mu\text{mol.}$	(%)	$\mu\text{mol.}$	(%)	$\mu\text{mol.}$	(%)
前 立 腺	Asp	1.44	(5.38)	2.59	(7.51)	2.00	(6.74)	2.00	(9.01)
	Thr	3.37	(12.60)	3.30	(9.61)	3.30	(11.11)	2.33	(10.50)
	Ser	3.71	(13.87)	4.35	(12.64)	3.61	(12.16)	2.75	(12.37)
	Glu	3.72	(13.89)	4.86	(14.16)	4.57	(15.38)	3.63	(16.36)
	Pro	1.76	(6.58)	1.31	(3.80)	1.17	(3.94)	0.60	(2.70)
	Gly	2.68	(10.01)	3.65	(10.61)	3.02	(10.17)	1.91	(8.57)
	Ala	1.64	(6.16)	2.13	(6.19)	2.13	(7.17)	1.63	(7.33)
	Val	1.41	(5.28)	2.15	(6.26)	1.66	(5.60)	1.18	(5.30)
	Met	0.43	(1.58)	0.70	(2.03)	0.52	(1.73)	0.32	(1.43)
	Ileu	0.75	(2.80)	1.23	(3.57)	1.04	(3.50)	0.69	(3.08)
	Leu	1.99	(7.42)	2.62	(7.63)	1.86	(6.25)	1.25	(5.63)
	Tyr	0.46	(1.72)	0.79	(2.28)	0.61	(2.05)	0.48	(2.16)
	Phe	0.40	(1.48)	0.71	(2.05)	0.54	(1.81)	0.38	(1.72)
	Lys	1.85	(6.90)	2.55	(7.41)	2.26	(7.61)	1.99	(8.97)
	His	0.66	(2.46)	0.89	(2.57)	0.77	(2.60)	0.59	(2.65)
	Arg	0.47	(1.77)	0.55	(1.60)	0.65	(2.18)	0.48	(2.12)
	NH ₃	4.55		5.99		5.78		5.27	
Total	26.7		34.4		29.7		22.2		
腎	Asp	1.74	(6.23)	1.46	(6.18)	1.59	(4.90)	1.38	(4.39)
	Thr	1.81	(6.46)	1.62	(6.86)	1.90	(5.84)	1.76	(5.58)
	Ser	2.59	(9.27)	1.25	(5.30)	3.04	(9.33)	2.86	(9.16)
	Glu	5.34	(19.09)	4.59	(19.45)	6.59	(20.25)	6.68	(21.18)
	Pro	1.18	(4.20)	1.23	(5.21)	1.78	(5.45)	1.67	(5.29)
	Gly	5.30	(18.96)	4.52	(19.13)	5.78	(17.74)	5.79	(18.37)
	Ala	2.38	(8.50)	2.12	(8.98)	2.71	(8.31)	2.45	(7.78)
	Cys	0.82	(2.94)	0.70	(2.98)	1.69	(5.18)	1.61	(5.12)
	Val	1.17	(4.17)	1.05	(4.44)	1.32	(4.04)	1.22	(3.88)
	Met	0.50	(1.78)	0.40	(1.67)	0.55	(1.67)	0.42	(1.33)
	Ileu	0.58	(2.07)	0.57	(2.41)	0.63	(1.93)	0.59	(1.88)
	Leu	1.50	(5.35)	1.32	(5.59)	1.68	(5.15)	1.61	(5.12)
	Try	0.53	(1.91)	0.43	(1.80)	0.54	(1.66)	0.49	(1.55)
	Phe	0.50	(1.77)	0.41	(1.71)	0.57	(1.75)	0.53	(1.68)
	Lys	1.08	(3.85)	1.04	(4.42)	1.21	(3.71)	1.28	(4.08)
	His	0.34	(1.20)	0.31	(1.29)	0.34	(1.03)	0.34	(1.08)
	Arg	0.61	(2.16)	0.59	(2.49)	0.65	(1.96)	0.77	(2.45)
Total	27.97		23.60		32.56		31.52		

備考：実験条件は表1に準ずる。

アミノ酸合剤治療経過において、偶々前立腺肥大を合併させる患者の排尿障害消失を経験したことが本剤開発の緒口であり、その後、多数の前立腺肥大症に用い明らかに排尿障害の改善をみたと報告している。その結論において、作用効果の機序として、抗浮腫作用にもとづく前立腺並びにその周囲組織の浮腫性腫脹の消褪を第1に挙げ

ている。

寒冷曝露、性交、飲酒等により肥大症患者の排尿障害が増悪をみ、また、消炎剤、抗生物質投与にてこれら症状が迅速に改善することからして、排尿障害の1因子として炎症ないし循環障害にもとづく前立腺組織内の浮腫を挙げる事が出来るが、最も重視しなければならないも

表 3 Testosterone, Estradiol, paraprost 投与去勢成熟ラット前立腺並びに腎の遊離アミノ酸の変化……testosterone 単独投与群と estradiol, paraprost 併用群との比較

	前 立 腺				腎			
	アミノ酸量	T+P群	T+E群	T+E+P群	アミノ酸量	T+P群	T+E群	T+E+P群
Asp	△	↑	↑	↑	△	↘	→	↘
Thr	○	→	→	↓	△	→	→	→
Ser	○	↗	→	↘	△	↘	↗	→
Glu	○	↑	↗	→	○	↘	↗	↗
Pro	△	↘	↓	↘	△	→	↑	↑
Gly	○	↑	→	↘	○	→	→	→
Ala	△	↑	↑	→	△	→	→	→
Val	△	↑	↗	↘	△	→	→	→
Leu	△	↑	→	↓	△	→	→	→
Lys	△	↑	↗	→				
Total		↗	→	↘		↘	↗	→

備考：○……10%以上のアミノ酸 △……10%未満，5%以上のアミノ酸
T投与群に対し 15%未満の変動 →
15%以上，30%未満の増減 ↗, ↘
30%以上，50%未満の増減 ↑, ↓
50%以上の増減 ↑, ↓

表 4 老齢ラット前立腺腹葉に対する Paraprost の影響

	重量	RNA	DNA	RNA/DNA	Acid Pase	Alkali Pase	クエン酸	5 α - Reductase
	mg/100g BW	μ g/gland/ 100g BW	μ g/gland/ 100g BW		μ mol./ min./g	μ mol./ min./g	μ g/gland/ 100g BW	m μ mol./ hr.
1. P (-)	117.0	586.1	281.0	2.10	2.92	7.0	11.8	2.98
2. P, 200mg	84.4	415.3	262.5	1.58	3.24	8.9	10.9	2.61
3. P, 600mg	113.6	518.0	264.7	1.96	2.89	9.7	14.8	2.65

備考：Wistar 系雄ラット，1年乃至1年3カ月齢，未処置
paraprost 200mg, 600mg 1日1回3週間連続経口投与

のは前立腺組織自体の増殖である。したがって、前立腺肥大症の治療剤であるならまずその代謝に影響を与え、萎縮退行変性をきたす効果がみられなければならない。残念なことには、このアミノ酸合剤についてはかかる基礎的裏付けとなるべき検討がほとんどなされていない。前立腺肥大症保存的薬物療法の開発は泌尿器科医にとつては焦眉の急務である。現在、著者らは anti-androgen の立場からも検討をみつめているが、別個の見地に立ち前立腺自体の代謝の面から検討する事の必要性を考え、敢えてアミノ酸合剤の前立腺組織代謝に及ぼす影響について検討をみつめた次第である。

前立腺は他臓器にくらべはるかに多い Zn, クエン酸を含有し、また高い酸ホスファターゼ活性を示す特殊の臓器であるが、その代謝系の全貌は勿論のこと、代謝特殊性の由来についてはほとんど明らかにされていない。僅かに、癌並びに肥大結節にあつても正常組織にみられ

る代謝系が存在していること、肥大結節における代謝様式は癌よりむしろ正常組織のそれに近いことなどが報告されているのみである。既に著者らが報告した testosterone-5 α -reductase もその1例である。前立腺はアンドロゲン依存性の最も高い副性器の一つであり、細胞内に選択的にとりこまれた testosterone が 5 α -reductase により代謝され 5 α -dihydro-testosterone となつて初めて核クロマチンに作用して、ホルモン効果を発揮するものである。癌組織にあつても低いながら 5 α -reductase 活性が保有されているのに対し、肥大結節では正常組織にくらべ、まさるともおとらぬ高い酵素活性がみとめられている。組織内 Zn, クエン酸含有量についても同様の成果が、えられている(志田, 1970)。

また、肥大結節における解糖・呼吸系については、比較的低い呼吸係数 (Q_{O2}=1.95), 高い好気性および嫌気

表 5 Paraprost 投与老齡ラット前立腺腹葉の遊離アミノ酸値

	対 照	P 200	P 600
	$\mu\text{moles/g}(\%)$	$\mu\text{moles/g}(\%)$	$\mu\text{moles/g}(\%)$
Asp	4.33(8.61)	3.51(7.61)	4.13(7.65)
Thr	6.41(12.76)	6.46(13.99)	7.56(13.99)
Ser	7.34(14.61)	6.58(14.26)	7.48(13.85)
Glu	7.46(14.84)	6.15(13.31)	7.01(12.97)
Pro	2.56(5.10)	1.82(3.94)	2.41(4.46)
Gly	3.74(7.44)	3.77(8.17)	3.67(6.79)
Ala	2.60(5.17)	2.53(5.47)	3.01(5.58)
Val	3.56(7.09)	3.63(7.86)	4.06(7.51)
Met	0.81(1.61)	0.81(1.75)	0.99(1.83)
Ileu	1.68(3.35)	1.49(3.22)	1.80(3.32)
Leu	3.45(6.86)	3.44(7.44)	4.89(9.05)
Try	0.88(1.74)	0.82(1.77)	1.06(1.95)
Phe	0.79(1.57)	0.69(1.50)	1.01(1.87)
Lys	3.04(6.05)	2.84(6.15)	2.99(5.53)
His	1.06(2.10)	1.02(2.21)	1.18(2.19)
Arg	0.51(1.02)	0.58(1.26)	0.74(1.37)
NH ₃	2.92	1.89	2.80
Total	50.22	46.16	54.00

備考：実験条件表 4 に同じ

性解糖 ($Q_{CO_2}^{O_2} = 2.21, Q_{CO_2}^{N_2} = 5.39$) という正常組織よりもむしろ癌に近い成績もえられている。また、種々の基質の酸素消費に及ぼす影響についてみると、ピルビン酸、コハク酸はこれをたかめるのに対し、クエン酸、 α -ケト・グルタル酸は無影響という成績がえられ、この結果から TCA サイクルが完全に存在しないという推論もなされ、これに加うるに肥大結節には transaminase 活性に高いことから、グルタミン酸→オキサロ酢酸→クエン酸の経路をへて形成されたクエン酸が蓄積するとの説明も下されている (Barron & Huggins, 1946)。また、肥大組織においては aldolase 活性低下があり、同時にみとめられる aconitase 活性低下がクエン酸蓄積の原因であるとの報告もみられている (金沢, 1965)。以上の如く、前立腺組織における代謝並びに肥大組織における相異についてはようやく解明のメスが加えられた状態にすぎない。

他方、アミノ酸、特にアラニン、グリシン、グルタミン酸の代謝系に及ぼす影響についても報告がきわめて少ない。いずれも脱アミノ反応を介し、TCA サイクルに導入されることが考えられるほか、グルタミン酸については脊髄神経の亢奮性亢進、グリシンについては逆の抑制効果がいられている (Curtis & Watkins, 1960)。な

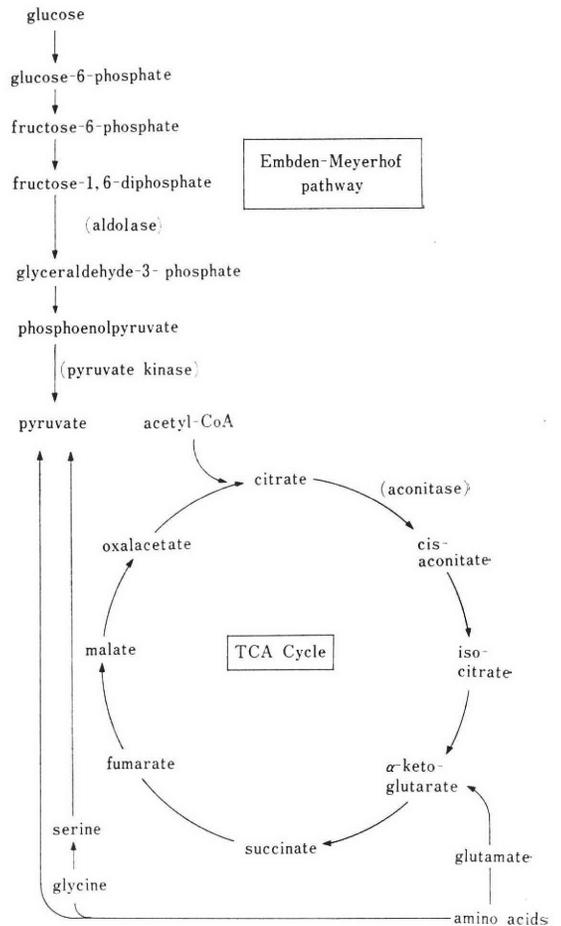


図 2

お、アラニンについては肝における糖新生の主要なる役割のほか (Felig et al. 1970)、次の如く、前立腺組織糖代謝に関して興味ある影響が報告されている。すなわち、in vitro 実験において肝 pyruvate kinase 活性時アラニン添加により抑制され、fructose-1, 6-diphosphate により促進され、また、基質である phosphoenolpyruvate の濃度をたかめても影響をうけないのに対し、前立腺組織 pyruvate kinase はアラニン添加により活性増強をみ、また温度並びに基質高濃度による該酵素活性の低下がアラニン添加により防止されるという成果である (Vigayvargiya et al. 1969)。

上述の如く、前立腺組織における代謝並びにこれに及ぼすアラニン等のアミノ酸の影響についての知見はきわめて乏しいものであるが、現在迄の成果を以てすれば、アラニン・グルタミン酸・グリシン 3 種アミノ酸配合剤は前立腺代謝に対して、少くとも抑制的影響を与える事は考えられない。むしろ促進的影響があらわれるものと考

えるのが妥当のようである。著者らの実験においてもこの傾向が示されている。すなわち、未処置老齡ラットに上記 3 種アミノ酸合剤の多量投与を行なった場合、前立腺重量は勿論のこと諸種の生化学的検索にあつても対象との間にほとんど差異を認めることが出来なかつた。しかしながら、成熟去勢ラット実験にあつては、アミノ酸合剤の投与は明らかに testosterone 投与による前立腺の形態並びに生理機能の回復に対してプラスの影響を示している。DNA, RNA, クエン酸, アルカリ・ホスファターゼについては testosterone 単独投与と差異を認めないが、重量、回復においてややまさり、さらに、 5α -reductase 活性の回復に関しては明らかな協力的影響を示している。前立腺組織遊離アミノ酸についても同様であり、testosterone アミノ酸合剤投与群のそれはプロリン分画を除きすべてのアミノ酸分画において testosterone 単独投与群をはるかに上廻る値を示している。

正常前立腺に対し少くともプラスの影響をもつアミノ酸合剤の肥大組織に対する影響を検討するのが本実験の目的ではあるが、実験的肥大症発生は困難であり、これに近い生体環境としてエストロゲン併用を採用した。前立腺肥大症は老人疾患である。加齢にともないアンドロゲン分泌は減少し、相対的エストロゲン優位のホルモン環境が内腺増殖を惹起するものと想定されている。著者らはこの想定をもとにし、成熟去勢ラットに testosterone, estradiol-17 β 併用投与を行ない、さらにアミノ酸合剤の影響の検討を行なったものである。DNA, クエン酸は testosterone 単独にしらべ、estradiol-17 β 併用時にもほとんど変化をみとめない、重量、RNA も少量ないし中等量の estradiol-17 β 併用時には不変であるが、やや多量の併用ではかへつて減少がみられている。これに対し、アルカリ・ホスファターゼ、 5α -reductase 活性は増強傾向を示し、併用 estradiol-17 β の量がまずつれ一層顕著となつている。さらに、アミノ酸合剤を追加併用すると、重量、DNA, RNA, クエン酸値には影響なく、アルカリ・ホスファターゼ、 5α -reductase の2者の活性増強が抑制されるという興味ぶかい所見がえられた。この効果は 5α -reductase において特に顕著であつた、なお、遊離アミノ酸に対する影響についてもアミノ酸合剤追加併用は興味ある所見を示している。すなわち、testosterone とアミノ酸合剤の併用は testosterone 単独投与に対し、アミノ酸量増加の効果を示し、testosterone と estradiol-17 β 併用投与はアミノ酸量に対し無影響であつた。ところが3者併用時にはかへつて減少をみるという一見矛盾したデータがえられている。個々のアミノ酸分画においても同様であつた。

以上総合するに、testosterone, estradiol-17 β , アミノ

酸合剤3者同時併用投与時には、testosterone, アミノ酸合剤または testosterone, estradiol-17 β 2者併用投与時にみられる効果の相和として説明することのできない新しい効果が出現するものと考えられる。別の表現を以てすれば、アミノ酸合剤単独投与は前立腺生理機能に対してプラスの影響を有しているが、特殊のホルモン環境にあつてはかへつて抑制的に作用するものであると述べることができる。今後、前立腺とくに肥大症におけるホルモン環境、並びに代謝を明らかにし、この問題の解決に努力すべきではなからうか。

結 語

(1) 去勢成熟ラットに対し、testosterone propionate, (T), 単独並びに estradiol-17 β benzoate (E), L-グルタミン酸・L-アラニン・アミノ酢酸混合剤 (P) を併用投与、前立腺腹葉を対照とし、重量、核酸、クエン酸量、ホスファターゼ、 5α -reductase 活性並びに遊離アミノ酸測定を行なった。T+P 群ではT群にくらべ、 5α -reductase 活性の増強並びに遊離アミノ酸量の増加がみられた。T+E 群では 5α -reductase, アルカリ・ホスファターゼ活性の顕著な増強がみられたが、遊離アミノ酸量には変化はみられなかつた。T+E+P 群では 5α -reductase, アルカリ・ホスファターゼ活性増強抑制がみられ、遊離アミノ酸量は減少を示した。

(2) 未処置老齡ラットに対し、多量のアミノ酸混合剤 (P) の単独投与を行なったが、上記指標においてほとんど変化をみとめることができなかった。

以上の成果並びに文献の考察からすると、アミノ酸混合剤 (P) は前立腺機能に対し軽度の促進効果を示すが、特殊の内分泌環境にあつてはかへつて機能抑制と逆効果をあらわすものと考えられる。

(附記：本研究に要した経費の一部は文部省科学研究補助によるものである)

文 献

- 1) Barron, E. S. G. & Huggins, C.: J. Urol., **51**, 630, 1944.
- 2) : ibid., **55**, 385, 1946.
- 3) Curtis, D. R. & Watkins, J. C.: J. Neurochem., **6**, 117, 1960.
- 4) Feinblatt, H. M. & Gant, J. C.: J. Maine Med. Ass., **49**, 99, 1958.
- 5) Felig, P., Pozefsky, T., Marliss, E. & Cahill, G. F. Jr.: Science, **167**, 1003, 1970.
- 6) 鷹野重威：化学の領域増刊 63 号, 119, 199, 1964.
- 7) Hutchinson, W. C.: Biochim. Biophys. Acta, **55**, 561, 1952.

- 8) 金沢稔: 和歌山医学, **16**, 163, 1965.
- 9) Schmidt, G.: *Methods in Enzymol.*, **2**, 523, 1955.
- 10) Schneider, W. C.: *Methods in Enzymol.* **3**, 680, 1957.
- 11) 志田圭三, 島崎淳, 高橋溥朋, 古谷信雄, 田谷元佑: ホと臨床, **18**, 537, 1970.
- 12) 志田圭三, 島崎淳, 浦野悦郎, 栗原亮, 高橋溥朋, 古谷信雄, 田谷元佑: 日泌尿会誌, **63**, 14, 1972.
- 13) Speck, J. F., Moulder, J. W. & Evans, E. A.: *J. Biol. Chem.*, **164**, 119, 1946.
- 14) Vijayvargiya, R., Singhal, R. L. & Ling, G. M.: *Life Science. Vol. 8, Part II*, p. 1001, Pergamon Press, 1969.

Effect of Glutamic acid, Alanine and
Glycine Mixtures (Paraprost) on
Ventral Prostate of Rats.

**Keizo Shida Jun Shimazaki, Yoshikazu Ito
and Ioe Taguchi**

Department of Urology, School of Medicine,
Gunma University

Testosterone treatment to young adult castrated rats increased weight, contents of RNA, DNA and citrate, and activities of alkaline phosphatase and testosterone-5 α -reductase in ventral prostate.

Simultaneous administration with glutamic acid, alanine and glycine mixtures (Paraprost) reinforced increase in testosterone 5 α -reductase. Content of free amino acids were observed to increase in testosterone and paraprost treated rats than that of testosterone treatment group.

Estradiol-17 β administration did not seem to change testosterone-stimulated increases in weight, nucleic acid and citrate contents of prostate significantly, however, activities of alkaline phosphatase and testosterone 5 α -reductase were more elevated than that of testosterone treatment alone. These estrogen modification in alkaline phosphatase and testosterone 5 α -reductase was decreased by simultaneous administration with paraprost to testosterone-estradiol treatment.

There was no significant changes in free amino acids content of prostate between testosterone treated group and testosterone estradiol treated ones, however, paraprost administration estradiol treated ones, however, paraprost administration to testosterone estradiol treated rats was observed to decrease in free amino acids content more than that in testosterone estradiol treated group.

Administration with paraprost to aged rats did not change significantly in weight, nucleic acid and citrate contents and activities of alkaline phosphatase and testosterone 5 α -reductase in ventral prostate.

A SIMPLE TEST FOR THE FUNCTION OF HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS AND ITS CLINICAL APPLICATION

Masahiko Kusuda and Hirohumi Kumamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyushu University School of
Medicine, Fukuoka, Japan
(Director: Prof. I. Taki)

Abstract: Since more knowledge is indispensable to determine whether the lesion is in the hypothalamo-pituitary axis or in the gonad in management of ovulatory defects in the human, a new simple test for the purpose of examining the LH-releasing function of the pituitary was devised and its clinical significance was evaluated.

20 mg of conjugated estrogen Premarin was injected intravenously into 97 patients suffering from various types of ovulatory defects. Urine specimens were collected just before the injection, and 2 and 4hr, and 4 and 7days after the injection. LH-like substance was measured immunologically using modified method reported by Wide and Gemzell. LH-excretion patterns were classified into 5 types (I-V). Gonads were examined in 30 cases out of the 97 patients. Polycystic ovaries were found in about 60%, and 90% of them showed type I. Hypoplastic, dysgenetic or atrophic gonads showed type IV or V. Patients who showed type II or III responded well to the gonadotropins and type I to wedge resection or Clomid.

From these results it might be mentioned that by applying of this test, pituitary gonadal dysfunction which has been traditionally classified as hypogonadotropic or hypergonadotropic hypogonadism and/or pituitary gonadal imbalance, can now be classified or diagnosed in more detail.

In the treatment of the patients with ovulatory defects, it is extremely important not only to establish the site of lesion but also to assess the reserve function of the affected organ. In order to aid the treatment of ovarian insufficiency, we have carried out some clinical studies in an effort to establish a simple test for the functional reserve in luteinizing-hormone (LH) release from the pituitary.

Methods

Urine specimens were obtained immediately before the intravenous injection of 20mg of Premarin, and again collected at the 2nd and 4th hour, and on the 4th and 7th day after that. Urinary LH was measured semiquantitatively according to the modified method

reported by Wide and Gemzell (1962)¹⁾ as shown in Fig. 1. This test was conducted in 97 women with anovulatory cycle or functional amenorrhea. In some cases, gonadotropin or clomiphene citrate was administered. Wedge resection of ovary was also carried out. The relationship between the results of induction of ovulation by these treatments and the results of this test was studied.

Results

Daily fluctuation of urinary LH in a normal menstrual cycle is shown in Fig. 2. However, the LH levels in the ovulatory peak of normal subjects measured by this method showed a wide individual variation between 125 IU per liter at the lowest and 500 IU per liter at the highest.

10 ml. of urine specimen
 |
 | filtrated
 | add 40 ml. of acetone
 | kept at 4°C for 60 min.
 | centrifuge (2,000 r.p.m., 3 min.)
 Precipitate
 |
 | washed with 20 ml. of absolute Et-OH
 | centrifuge (2,000 r.p.m., 3 min.)
 Precipitate
 |
 | washed with 20 ml. of Ether
 | centrifuge (2,000 r.p.m., 3 min.)
 Precipitate
 |
 | dried for 60 min. at room temper ature
 | eluted with 1 ml. of P.B.S. (pH 6.4)
 | centrifuge (2,000 r.p.m., 3 min.)
 Supernatant
 |
 Immunoassay (HAIR)
 <30, 30, 60, 125, 500, 500<
 Equiv. H.C.G., I.U. (Primogonyl)/liter

Fig. 1 Procedure of urinary LH assay

While the LH excretion pattern in 97 patients with ovulatory failure was variable, 5 meyor patterns were distinguished as shown in Fig. 3.

A definite correlation was observed between the clinical status and the results of this test, as shown in Table 1. All 27 cases with

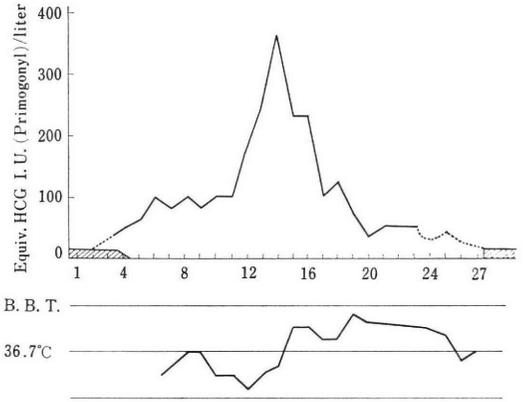
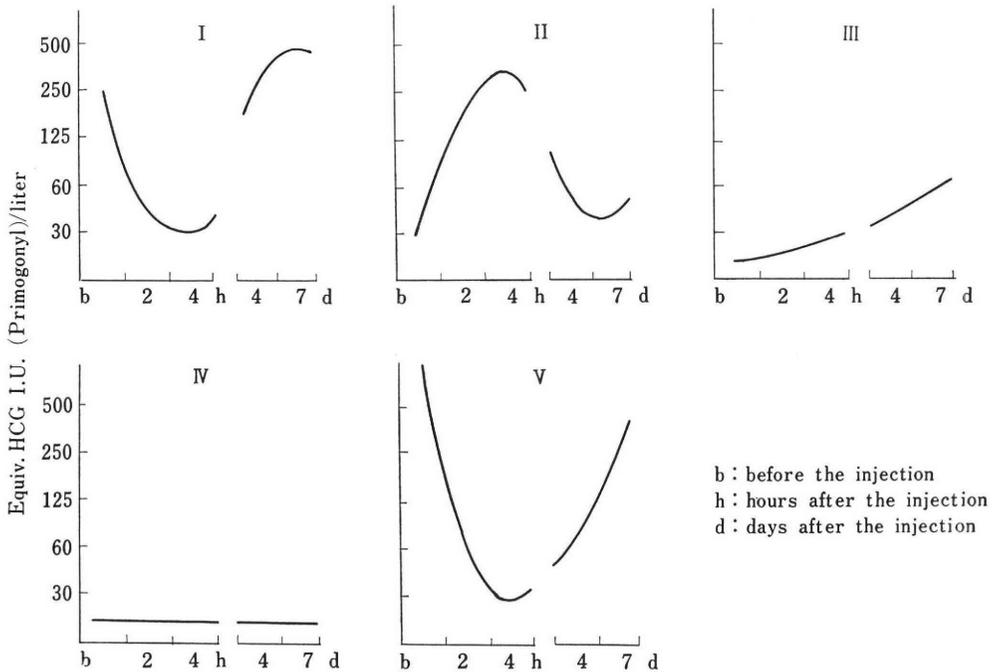


Fig. 2 Urinary LH excretion during a normal menstrual cycle

anovulatory cycle showed type I or II. Cases with amenorrhea 1st grade were distributed in each type except for type V. In the group of amenorrhea 2nd grade, 26 cases out of 30 patients showed type IV or V.

Similar studies were conducted in 59 cases subjected to gonadotropin therapy with pregnant mare serum or human menopausal gonadotropin administration followed by human chorionic gonadotropin injection. As



b : before the injection
 h : hours after the injection
 d : days after the injection

Fig. 3 LH-excretion patterns after the Premarin injection (20 mg. i.v.)

Table 1. Clinical status of ovarian failure and the type of LH-excretion patterns

Cinical status	No. of cases	Type of LH-excretion pattern				
		I	II	III	IV	V
Anovulatory cycle	27	14	13			
Amenorrhoea 1st grade	40	12	9	11	8	
Amenorrhoea 2nd grade	30		3	1	15	11
Total	97	26	25	12	23	11

shown in Table 2, in the group of anovulatory cycle, positive responses were obtained in 86.7%. In amenorrhoea 1st grade ovulation was induced in 64%. In amenorrhoea 2nd grade, the rate of induction of ovulation was 5.3%, which is extremely low. It should be noted here that gonadotropin therapy was always ineffective in type V. However, positive effect was seen in 1 out of 7 cases of type IV. Together with the patients of

amenorrhoea 1st grade, it is noteworthy that three of twelve cases responded to gonadotropin. The highest rate of positive benefit, 80% was obtained in 10 cases of type III, and followed by types I and II.

In 46 cases treated with clomiphene citrate, as shown in Table 3, ovulation was successfully induced in all 11 cases with anovulatory cycles of type I and II. Among 23 cases in the group with amenorrhoea 1st grade, the rate of positive results was highest in cases of type II and III. Positive results were obtained in 50% of type I cases, but none in type IV. In the group of amenorrhoea 2nd grade, 9 cases of type IV or V showed no positive responses, only 1 of 3 cases of type III reacted to the clomiphene therapy.

After performance of the test, wedge resection or partial resection of the ovary was performed in 30 cases. The correlation between the rate of ovulation and the LH-excretion pattern is shown in Table 4. In all of the 6 cases with anovulatory cycle,

Table 2. Effect of gonadotropin therapy in comparison with clinical status of ovarian failure and the type of LH-excretion pattern

Clinical status	No. of cases	Type of LH-excretion pattern					Total & %
		I	II	III	IV	V	
Anovulatory cycle	15	8/10	5/5				13/15 86.7
Amenorrhoea 1st grade	25	3/6	3/5	8/9	2/5		16/25 64.0
Amenorrhoea 2nd grade	19		0/3	0/1	1/7	0/8	1/19 5.3
Total	59	11/16	8/13	8/10	3/12	0/8	30/59
%		68.7	61.6	80.0	25.0	0	50.8

Gonadotropins: PMS (3,000-5,000 I.U. daily, I.W.) followed by HCG (3,000-5,000 I.U. daily, I.M.)

: HMG (150 I.U. daily, I.M.) followed by HCG

Ovulations induced/Patients treated

Table 3. Effect of clomiphene therapy in comparison with clinical status of ovarian failure and the type of LH-excretion

Clinical status	No. of cases	Type of LH-excretion pattern					Total & %
		I	II	III	IV	V	
Anovulatory cycle	11	7/7	4/4				11/11 100
Amenorrhoea 1st grade	23	3/6	7/7	6/7	0/3		16/23 70.0
Amenorrhoea 2nd grade	12		1/3		0/4	0/5	1/12 8.3
Total	46	10/13	12/14	6/7	0/7	0/5	28/46
%		76.9	85.7	85.7	0	0	60.8

Ovulations induced/patients treated

Table 4. Effect of wedge resection in comparison with clinical status of ovarian failure and the type of LH-excretion

Clinical status	No. of cases	Type of LH-excretion pattern					Total & %
		I	II	III	IV	V	
Anovulatory cycle	6	6/6					6/6 100
Amenorrhea 1st grade	13	3/5	4/4	2/3	0/1		9/13 69.2
Amenorrhea 2nd grade	11			0/1	0/6	0/4	0/11 0
Total	30	9/11	4/4	2/4	0/7	0.4	16/30
%		82	100	50	0	0	53.3

Ovulations occurred/Patients operated

ovulation was observed after the operation. Ovulation occurred in 9 out of 13 cases or in 69% of patients with amenorrhea 1st grade. However, no remarkable difference was observed in the rate of induction of ovulation among type I, II, and III. As expected, in all cases of amenorrhea 2nd grade, none of ovulatory cycle was achieved after partial resection.

The relationship between the histological findings of ovaries and the LH-excretion pattern in these 30 cases is shown in the Table 5. In all of the 11 cases of type I,

Table 5. Ovarian findings and LH-excretion pattern

Ovary	No. of cases	Type of LH-excretion pattern				
		I	II	III	IV	V
Polycystic	17	11	4	2		
Grossly normal	2			2		
Hypoplastic or atrophic	11				7	4
Total	30	11	4	4	7	4

and 4 cases of type II, polycystic ovaries were found. In 2 of 4 cases with type III, a picture resembling a normal ovary was noted, while 2 cases demonstrated a polycystic picture. In all cases of type IV and V, atrophic or hypoplastic ovary was observed.

Discussion

Several methods for the test of pituitary function have been reported, however, the test for LH-releasing function has not been established. Since synthetic luteinizing-ho-

rmone-releasing hormone (LH-RH) had been reported by Shally et al. (1970)^{2,3)} a number of studies have been in progress^{4,5,6)}. However, the usefulness of LH-RH test has not been confirmed as yet. Moreover, the LH-RH test can only presume the LH-releasing function in the pituitary but the hypothalamic function and/or the ovarian factor in the disturbance of hypothalamo-ovarian axis can not be evaluated.

The feed-back effect of estrogen was first noted by Hohlweg (1934) and has been confirmed by many workers. Kupperman et al. (1958)⁷⁾ applied Premarin for the purpose of induction of ovulation in amenorrheic women. Increase of LH in urine or blood after injection of Premarin has been noted by a number of investigators^{8,9,10)} using bioassay. However, any technique of LH bioassay is so complicated and need a lot of time it is unsuitable for the clinical application. For routine clinical application immunoassay, using haemagglutination inhibition reaction reported by Wide and Gemzell (1962) is profitable. We have recognized that the values obtained by this method correlate with that by Greep's ventral prostate weight method.

In the early period of this study, urinary LH levels were measured just before the injection and every 2 hours after that in the first day, then every day through 10 days. After assessment of several patterns of LH-excretion, 5 collections of urine specimens were chosen for measurement as mentioned above^{11,12)}.

Table 6 shows effectiveness of various treatments of induction of ovulation semiquantitatively in comparison with the types of

Table 6. Effectiveness of various treatments and LH-excretion patterns

Treatment	Type of LH-excretion pattern				
	I	II	III	IV	V
Premarin (I.V.)	+	++	±	-	-
Gonadotropin	++	++	+++	+	-
Clomiphene	++	+++	++	-	-
Wedge resection	+++	+++	+	-	-

LH-excretion. Gonadotropin therapy is most effective in type III, and quite effective in type I and II. Even in type IV, a response is occasionally seen depending upon the method of administration. Since there is no room for doubt of the stimulatory action of gonadotropin on the ovary, analysis of these results would be of significance. While the mechanism of action of clomiphene citrate is not completely elucidated, it has been considered that it stimulates the ovary indirectly via hypothalamus. Clomiphene therapy is quite effective in type II, and considerably effective in type I and III, but completely ineffective in type IV and V. Wedge resection of ovaries probably interrupts the vicious cycle of central-gonadal imbalance by reducing the ovarian mass¹³⁾. The actual mechanism of action, however, is not clearly understood¹⁴⁻¹⁶⁾. Wedge resection is quite effective in type I and II, but completely ineffective in type IV and V.

From these results of treatment and ovarian findings in comparison with LH levels before and after the injection of Premarin, five types of LH-excretion patterns might be interpreted as follows: type I represents mild hypergonadotropic hypogonadism, type II mild hypogonadotropic hypogonadism, type III moderate hypogonadotropic hypogonadism, type IV indicates severe hypogonadotropic hypogonadism with a primary central lesion. In this group, prognosis is generally poor, but ovulation was induced in 25% with gonadotropin. The effect of gonadotropin will be influenced by the interval between the appearance of the central disturbance and the beginning of the treatment, and it is also influenced by the gonadotropin properties, potency, and the method of its administration. Other specific diseases, such

as Sheehan's syndrome and anorexia nervosa, showed this type. Type V is interpreted as conventional hypergonadotropic hypogonadism with primary changes in the gonad, such as Turner's syndrome, postmenopausal woman, and so forth.

However, only the reserve function of hypothalamo-pituitary unit can be presumed by this test, but not the pituitary function itself. Therefore, LH-RH test would be worth-while to differentiate the site of lesion.

Summary

Conjugated (water-soluble) estrogen "Premarin" was injected intravenously to the patients with ovulatory defects, and urinary LH levels were measured before and after the injection. Five major patterns were distinguished from 97 cases. Fifty-nine cases were treated with gonadotropins, 46 cases with clomiphene citrate, and in 30 cases wedge resection was performed and ovarian findings were examined histologically. From the results of comparison of each LH-excretion pattern with various treatments and ovarian findings, definite correlation was observed. This test is quite useful in its simplicity and effectiveness in the management of the patients with hypothalamo-pituitarygonadal axis defects.

Acknowledgment

The author wish to thank Professor I. Taki for his kind instruction.

(The summary of this report was presented at the 7th World Congress of International Federation of Fertility and Sterility, Tokyo, Japan, 1971.)

References

- 1) Wide, L., and Gemzell, C. A.: Immunological Determination of Pituitary Luteinizing Hormone in the Urine of Fertile and Post-Menopausal Women and Adult Men. *Acta endocr.*, 39: 539, 1962.
- 2) Schally, A. V.: Hypothalamic regulation of FSH and secretion. *Research in Reproduction* 12: 2, 1970.
- 3) Schally, A. V., Kastin, A. J. and Arimura, A.: Hypothalamic Follicle-Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH) Regulating Hormone; Structure, Physiology

- and Clinical Studies. *Fertil. & Steril.* 22 : 703, 1971.
- 4) T. Aono, J. Minagawa, K. Kawamura, N. Terakawa, O. Tanizawa, and K. Kurachi : Gonadotropin Reserve Function Test by Administration of Synthetic LH-Releasing Hormone (in Japanese). *Folia Endocr. Jap.* 48 : 578, 1972.
 - 5) A. Arimura, and Matsuo, H. : Hypothalamo-hypophysiotropic hormone (in Japanese). *Metabolism.* 8 : 667, 1971.
 - 6) Nakano, R., Mizuno, T., Kotsuji, F., Hashiba, N., Washio, M., and Tojo, S. : Response to Luteinizing Hormone Releasing Factor (LRF) (in Japanese). *Folia Endocr. Jap.* 48 : 527, 1972.
 - 7) Herbert S. Kupperman, Jeanne A. Fpsterin, Meyer H. G. Blatt and Abraham Stone : Induction of Ovulation in the Human : Therapeutic and diagnostic Importance. *Am. J. Obst. & Gynec.* 75 : 301, 1958.
 - 8) Kupperman, H. S. : Diagnosis and Treatment of Ovulatory Defects in the Female. *Human Endocrinology*, 318, 1963.
 - 9) Kobayashi, F., Hara, K., and Miyake, T. : Effect of estrogen on the LH release from the rat pituitary (in Japanese). *Folia Endocr. Jap.* 44 : 223, 1968.
 - 10) Matsumoto, S., Igarashi, M., and Yokota, N. : Effect of Premarin injection on the LH-release from the Human Pituitary (in Japanese) Premarin Symposium. 3 : 10, 1966.
 - 11) Kusuda, M., Noutomi, Y., and Kumamoto, H. : Effect of Conjugated Estrogen (Premarin) for the Anovulatory Women (in Japanese). *Jap. J. Fertil and Steril.* 12 : 33, 1967.
 - 12) Kusuda, M., Noutomi, Y. and Kumamoto, H. : A New Test for the LH-releasing Function in Hypothalamopituitary Axis (in Japanese). *Folia Ender. Jap.* 44 : 702, 1968.
 - 13) Greenblatt, R. B., and Baddwin, K. R. : The Polycystic ovary Syndrome (Stein-Loventhal syndrome). *Clinical Endocrinology*. ed. by E. B. Astwood, New York, Grune & Stratton,

498, 1960.

- 14) Greenblatt, R. B. : The syndrome of large, pale ovaries and its differentiation from adrenogenital syndrome and Cushings disease. *Postgrad. Med.* 9 : 492, 1951.
- 15) Lloyd, C. W. : The Polycystic Ovary, in *Human Reproduction and Sexual Behavior* p. 280, Lea & Febiger, Philadelphia, 1964.
- 16) Mervin R. Cohen (Chicago Medical School) : Stein-Leventhal Syndrome ; Resection Versus Clomiphene Therapy. *Fertil. & Steril.* 17 : 765, 1966.

「間脳・下垂体・性腺系機能の簡易検査法とその臨床応用」

九州大学医学部産婦人科学教室

楠田雅彦, 熊本照史

排卵障害症の病態生理の解明, 治療の合理化を測る目的で本研究を行なった。

種々病像を呈した排卵障害婦人 97 例に結合型 estrogen 20 mg を静注し, 直前, 2 時間, 4 時間後, 4 日, 7 日後の尿中 LH を免疫学的 (HAIR) に測定した。種々の排泄パターンを吟味し 5 型に分類した。無排卵周期症, 無月経 I 度, 無月経 II 度群とこれらパターンの間には相関がみられた。すなわち, 無排卵周期症はすべて前値が低~やや高値で投与後増減する I, II 型を示し, 無月経 I 度ではこれらに加えて, 漸増する III 型と, 投与前後を通じて低値を維持する IV 型がみられた。無月経 II 度では IV 型が多く, さらに前値が異常に高く投与後急減し, 速かに旧値に復する V 型が多くみられた。97 例中 59 例に gonadotropin 療法を, 46 例に clomipen 療法を, 30 例に卵巣の楔状切除を施行し, 各症型と排卵誘発成績, 卵巣の組織学的所見との相関を検討した。60% に多嚢胞型卵巣がみられ, その 90% は I, II 型を呈した。形成不全~萎縮型卵巣を示した例は IV~V 型を示し, 正常に近い像は III 型に多くみられた。また I 型は楔状切除術や clomiphen によく反応し, II~III 型は gonadotropin の奏効率が高かった。

以上の成績から本テストは中枢, 性腺系の障害の程度や部位を従来の画一的分類よりさらに詳細に推測することができ, 臨床的応用価値が大きいことを認めた。

当院不妊外来における最近二年間の妊娠例についての検討

—特に clomid 療法を中心として—

Clinical Results in our Infertility Clinic, especially on the systemic sequential hormone therapy using Clomiphene citrate.

国立福山病院産婦人科

金 岡 毅 岡 田 悦 子

Tsuyoshi Kaneoka Etsuko Okada

清 水 潤 司 森 巍

Junji Shimizu Takashi Mori

岡山大学産科婦人科教室

関 場 香

Kaoru Sekiba

From the Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital and the Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School.

私達は最近二年間において、拳子希望の婦人393例に必要な最低限の不妊症検査を施行後、Kuppermann, Kaufmann, clomid, (その後場合により PMS または HMG), 楔状切除といった一連の系統的ホルモン治療を行ないつつ内分泌環境を推察する治療法を行ない。36.4%の妊娠成功率を得た。妊娠成功例143例の中56.6%が排卵誘発により妊娠したものと考えられ、特に全体の35.0%が、clomid による妊娠と推測された。clomid の排卵誘発成功率は投与例あたり82.6%, 周期あたり66.6%で、妊娠成功率は22.9%であった。また楔状切除術施行の16例において排卵成功率93.8%, 妊娠成功率50.0%であった。143例の妊娠例について生児獲得率は妊娠中および行方不明を除外して92.2%である。また双胎は3例に発生した。不妊症の治療にあたっては一連の系統的ホルモン治療の計画の下に内分泌環境を推測しつつ行なうべきであろう。

はじめに

近年、拳子希望の患者が次第に増加し始めている。また多くの大学から不妊外来の実状についての報告も多い。私達の病院においても不妊外来を設置して拳児希望の患者を取扱うようになって十年近くなり、患者数も年々増加の傾向にある。勿論各大学の不妊外来のように症例について深い内分泌検査は不可能であるが、それだけに実地医家でもこの程度の不妊症治療が出来て、この程度の治療効果をあげうるものだという自信をもつにいたった。次に不妊症の治療内容についてであるが、最近において排卵障害に対する排卵誘発剤、特に clomid (clomiphene citrate) の治療効果はめざましく、私達の不妊

外来においてもこのため妊娠可能となつた症例が多い。そのようなことから私達の病院の不妊外来での最近二年間の治療の内容について検討したので、ここにこれを報告して批判を乞う次第である。

対象及び治療

昭和45年10月から昭和47年9月迄の二年間に国立福山病院不妊外来に拳子希望の訴えをもつて来院した患者は452例で、同期間の外来総患者数9031例の中の5.0%にあたる。これらの患者には来院時これから行なう検査の方法や内容について説明し、その結果を記入する不妊手帳を手渡し、検査を行なう事に協力出来ないものは診療する事が出来ない旨指示した。最低必要検査が終了して治

療を行なう事が出来た患者は393例 (87.0%)にあたる。その検査方針は初回診察時間診、全身検査、内診、消息子診、頸管粘液検査、膣分泌物検査、細胞診、尿一般検査、血液一般検査、血液型、血沈、トリオソルブ、梅毒反応、場合により胸部X線、肝機能、腎機能、精神科紹介を行ない、以後三カ月にわたって基礎体温、子宮卵管造影、卵管通気、月経血結核菌培養、精液検査、性交後検査、頸管粘液性状検査、場合によりカルドスコピー、子宮内膜組織診、尿17KS、ソーンテスト等を行なった。時に月経異常や習慣性早産を訴えるものは紹介により染色体検査を行なった。ほぼ三カ月の間に以上の結果を読んだ上で不妊症治療を行なった。

ホルモン治療については最近二年間は次の方針で治療を行なった。無月経を訴えるものについてはまず Kupperrmann 負荷テストとして、Duphaston 10mg または Secrosteron 10mg/day を5日間投与して消褪出血の有無をみた。これに反応せぬ二度無月経には Depogin 10mg をまず筋注、一週後にDepogin 10mg と新 Proge Depot 145mg を筋注するか、または Devocin 0.08mg を14日投与後 Norluten 10mg を14日服用させるといふ Kaufmann 変法を行なった。無排卵周期症の場合まず Kaufmann 変法を行なってその次の周期は休薬して「跳ね返り」をみる。もし排卵が周期20日をすぎてもおこらねば Duphaston 10mg または Secrosteron 10mg を1週あたえる。場合によって Premarin 20mg はを静注した後 Duphaston または Secrosteron を次の日から内服させる。このようなものに反応の悪かつたものに対しては Norluten の内服により消褪性出血をおこした後、次の周期より clomid 1錠 (50mg) を5日間内服させ、自然排卵のない場合 Norluten 消褪出血後再び clomid 1錠5日を行ない、それでも排卵しなかつたら clomid を2錠として5日間投与する。clomid により排卵がおこれば、次周期は休薬して頸管粘液より排卵日を推定して性交後検査を行なう。さらに排卵障害のみならず基礎体温により黄体機能不全をみとめたものに対しても clomid クールを行なった。clomid クールの無効のものについては PMS (Serotropin)-HCG や HMG (Humegon)-HCG 療法を行なったものもあり、さらに楔状切除術を行なったものもある。また排卵異常のない挙子希望患者に対しても Supportive hormone therapy の意味で、結合型エストロゲン (Sefac) 1日1.25mg または Methormon F 1日3錠。後半期に Duphaston 1日10mg または Secrosteron 1日10mg、あるいははつきり排卵がおこればその3日後から Norluten 1日10mg を服用させた。

成 績

(1) 不妊因子の推定

前述のような検査を行なつてはほぼ三カ月後に不妊因子を決定したが、いくつかある不妊因子の中挙子希望の夫婦一組において最大の不妊因子一つだけを選び出して原因別に列挙したものが第一表である。勿論原因がはつきりしないものがあつたり、心因性の原因が推定されたものもあつたが、検査結果を中心として一因子のみを選び出したものである。それによると卵巣一、内分泌因子が最も多く、全因子の40.0%を占め、ついで男性因子の24.2%、卵管因子の19.1%、子宮因子の10.2%、頸管因子の6.6%の順であつた。

第1表 最大の不妊因子

		不 妊 因 子	症例数 (例)	頻度 (%)
女 性 因 子	卵 巣 ・ 内 分 泌 因 子	第一度無月経	4	1.0
		第二度無月経	2	0.5
		散発性無排卵周期症	69	17.6
		持続性無排卵周期症	33	8.4
		黄体機能不全	49	12.5
	(小 計)		157	40.0
	卵 管 因 子	閉塞性卵管	38	9.7
		癒攣性卵管	37	9.4
	(小 計)		75	19.1
	子 宮 因 子	子 宮 因 子	発育不全	20
子宮筋腫			11	2.8
双角子宮			7	1.8
子宮内腔癒着			2	0.5
(小 計)		40	10.2	
頸 管 因 子	頸 管 因 子	フーナー不良	18	4.6
		膣部びらん	8	2.0
		(小 計)	26	6.6
男 性 因 子	男 性 因 子	乏精子症	69	17.6
		無精子症	26	6.6
		(小 計)	95	24.2
(計)		393例	100.0%	

(2) 各因子別の妊娠成功率

つづいてこれらの夫婦に治療を行なった結果妊娠が成功したものを最大不妊因子別にみたものが第二表である。全体の妊娠成功率は393例中143例、36.4%となる。各因子別では卵巣、内分泌因子の妊娠成功率48.4%、卵

第 2 表 最大不妊因子別妊娠成功率

	不妊因子	症例数 (例)	妊娠例 (例)	妊娠成功率 (%)
卵巣・ 内分泌 因子	第一度無月経	4	1	25.0
	第二度無月経	2	2	100.0
	散発性無排卵周期症	69	37	50.0
	持続性無排卵周期症	33	10	30.3
	黄体機能不全	44	26	53.1
	(小計)		157	76
卵管 因子	閉塞性卵管	38	6	15.8
	癒攣性卵管	37	20	54.1
	(小計)		75	26
子宮 因子	發育不全	20	12	60.0
	子宮筋腫	11	4	36.4
	双角子宮	7	1	14.3
	子宮内腔癒着	2	0	0
	(小計)		40	17
頸管 因子	フーナー不良	18	6	33.3
	膣部びらん	8	6	75.0
	(小計)		26	12
男性 因子	乏精子症	69	10	14.5
	無精子症	26	2	7.7
	(小計)		95	12
計		393例	143例	36.4%

管因子34.7%，子宮因子42.5%，頸管因子46.2%，男性因子12.6%となった。

(3) 妊娠成功例の妊娠前周期および妊娠周期の治療内容

この妊娠成功例143例について、その妊娠のおきる直前の周期の治療内容を調べたものが第三表の通りである。重複治療例も含めて示してある。すなわち clomid 投与例が最も多く39.3%もあり、続いて治療せずの38.5%、Duphaston の28.7%、子宮卵管造影の9.1%、Norluten および ovasmon の5.6%ずつの順でめつた。すなわち前に clomid を使用して次の周期に体薬した症例が妊娠成功例の 1/3 以上を占めていることに注目したい。

次に同じく 143 例について妊娠した周期の治療内容を示したものが第四表であり、「治療せず」が最も多く42.7%であり、clomid であれ Kaufmann 方式であれ「跳ね返り」の重要性を示すものである。次いで Duphaston の31.5%があり、clomid 投与周期に妊娠したものが

第 3 表 143例の妊娠患者の妊娠前周期の治療
(重複治療を含む)

1.	クロミッド	57例	(39.9%)
2.	治療せず	55	(38.5%)
3.	デュファストン	41	(28.7%)
4.	子宮卵管造影	13	(9.1%)
5.	ノアルテン	8	(5.6%)
6.	オバスマン	8	(5.6%)
7.	プロルトンデポー	7	(4.9%)
8.	卵管通水	6	(4.2%)
9.	セロトロピン	5	(3.5%)
10.	エストリール	5	(3.5%)
11.	デボギン	5	(3.5%)
12.	膣部焼灼	5	(3.5%)
13.	プレマリン	4	(2.8%)
14.	卵管通気	3	(2.1%)
15.	セクロステロン	3	(2.1%)
16.	デボシン	1	(0.7%)
17.	試験癢爬	1	(0.7%)

143例

第 4 表 143例の妊娠患者の妊娠周期の治療
(重複治療を含む)

1.	治療せず	61例	(42.7%)
2.	デュファストン	45	(31.5%)
3.	クロミッド	28	(19.6%)
4.	HCG	24	(16.8%)
5.	子宮卵管造影	12	(8.4%)
6.	フーナーテスト	11	(7.7%)
7.	通水	8	(5.6%)
8.	プロルトンデポー	8	(5.6%)
9.	エストリール	7	(4.9%)
10.	卵管通気	7	(4.9%)
11.	ノアルテン	5	(3.5%)
12.	プレマリン	5	(3.5%)
13.	セクロステロン	4	(2.8%)
14.	デボシン	4	(2.8%)
15.	オバスマン	4	(2.8%)
16.	セロトロピン	2	(1.4%)
17.	A I D	2	(1.4%)
18.	A I H	2	(1.4%)
19.	メサルモン	2	(1.4%)
20.	試験癢爬	1	(0.7%)

計 143例

19.6%ある。HCG を1000~2000単位5日間投与したものが16.8%、子宮卵管造影を行なった周期に妊娠したものが8.4%、フーナーテストにより妊娠したものが7.7%、通水および Proluton Depot が、5.6%ある。私達の通水療法は吉田式子宮卵管造影器(サクラ)を用いてデキサシエロソン5mg、ストレプトマイシン1g、コン

第5表 143例の妊娠の妊娠成功の原因の推測
(一因子)

(排卵誘発)				
クロミッド	50例	(35.0%)	} 81例 (56.6%)	
Kaufmann	7	(4.9%)		
楔状切除	6	(4.2%)		
デュファストン	10	(7.0%)		
PMS-HCG	4	(2.8%)		
プレマリン-デュファストン	3	(2.1%)		
メサルモン	1	(0.7%)		
(卵管通過)				
子宮卵管造影	23	(16.1%)	} 37例 (25.9%)	
通気	4	(2.8%)		
通水	9	(6.3%)		
卵管開口術	1	(0.7%)		
(子宮一頸管)				
試験瘻爬	1	(0.7%)	} 8例 (5.6%)	
膈部焼灼	7	(4.9%)		
(男性因子)				
A I H	2	(1.4%)	} 14例 (9.8%)	
A I D	2	(1.4%)		
夫のホルモン治療	10	(7.0%)		
(不明)	3	(2.1%)		
	143例 (100.0%)			

ドロン20ml を注入する方法を用いている。なお Proluton Depot, Norluten 等は排卵後用いたものである。AID より2例, AIH により2例が妊娠している。

(4) 妊娠成功例の妊娠原因の検討

第五表は、143例の妊娠成功例において、妊娠成功の原因を一因子だけにしぼって示したものであり、排卵誘発が妊娠成功の原因と考えられたものが56.6%、中でも clomid が35.0%もあつた。その外卵管通過療法の25.9%、子宮頸管療法5.6%、男性因子治療9.8%であつた。したがって最近の不妊治療において如何に排卵誘発剤による効果が現れて来ているかを示すものといえよう。また楔状切除の6例、子宮卵管造影の23例、通・水の13例、膈部焼灼の7例はおのこのこれらの治療や検査法の有効性を示すものである。長年間不妊であつたものが子宮卵管造影を行なつた周期または次の周期にすぐ妊娠する場合も少なくなかつた。

(5) clomid の排卵誘発、妊娠成功成績

ここで特に clomid について排卵誘発と妊娠成功成績を調べてみると第六表の如くなる。201例の投与例において、166例82.6%に排卵がみられ、また476周期に317周期66.6%に排卵がみられた。また166例において46例(22.9%)がその投与周期またはその次の投与周期に妊

第6表(a) Clomid による排卵誘発成績

	投与例数	排卵例数	妊娠例数*	投与周期	排卵周期
第1度無月経	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8	3 (37.5%)
散発性無排卵 周期症	81	69 (85.2%)	23 (28.4%)	192	126 (65.6%)
持続性無排卵 周期症	43	29 (67.4%)	7 (16.3%)	133	79 (59.3%)
黄体機能不全	52	46 (88.5%)	12 (23.1%)	101	76 (75.2%)
その他	22	20 (90.9%)	3 (13.6%)	42	33 (78.6%)
total	201	166 (82.6%)	46 (22.9%)	476	317 (66.6%)

* その周期及びその次の周期の妊娠例を含む。

(b) Clomid の50mg×5日と100mg×5日の治療の相違

	投与周期	排卵周期	妊娠周期
50mg×5日	329	214(65.0%)	29(8.8%)
100mg×5日	129	89(69.0%)	9(7.0%)

娠した。散発性無排卵周期および黄体機能不全では85%以上が排卵し、1/4程度の症例が clomid により妊娠した。第一度無月経および持続性無排卵周期では65%以上が排卵し、前者では1/3が、後者では16%が妊娠した。

clomid の50mg と100mg/day 投与の効果の違いについても第六表に示す通りほぼ同様である。ただ100mgの方は50mg 投与無効例がそのほとんどであつた。

(6) 楔状切除

本期間に楔状切除術をうけ妊娠したものは6例であつたが、第表は最近五年間における楔状切除のまとめを示したものである。不妊の原因によつて楔状切除を行なつたものが16例、他の合併症の手術の際にたまたま楔状切除をうけたものが3例ある。

これらの楔状切除をうけたものはいずれも Kaufmann, clomid, PMS-HCG, HMG-PMS などの治療をうけ排卵しなかつたもので16例中15例が術後排卵を来すようになり(排卵率93.8%)、その中8例が妊娠した(妊娠成功率50.0%)。排卵しなかつた1例および排卵しても妊娠しない2例は開腹時萎縮性卵巣の所見がえられた。他の手術の時たまたま楔状切除をうけた3例では排卵率100%、妊娠率33.3%であつた。

(7) 不妊期間と妊娠成功率

第八表は拳子希望者の本院に来院する迄の不妊期間と妊娠成功率を示したものである。不妊期間が1年以内のものは21例中66.7%、1年～2年のものは89例中50.6%、

第7表 楔状切除症例 (排卵率 93.8%、妊娠率 50.0%)

No.	症例 No.	年齢	経妊	経産	不妊期間	カムフ	PMS HCG	クロミッド	HMG	通水	通気	外の合併症	治療期間	予後
					年 月								年 月	
1		24	0	0	6. 8	(+)	(+)	5 周期	(-)	(+)	(+)	卵管癒着	3. 0	排卵(+)
2		27	0	0	4. 10	(+)	(-)	3 "	(-)	(-)	(-)	乏精子	10	排卵(+)
3		28	0	0	3. 3	(+)	(+)	7 "	(-)	(-)	(-)	(-)	4. 1	妊娠21週 (clomid 3 Tab)
4		32	0	0	4. 9	(+)	(+)	5 "	(+)	(+)	(+)	双角子宮, 萎縮性卵巣	5.	排卵(+) 時々
5		29	0	0	7. 1	(+)	(+)	11 "	(-)	(-)	(+)	(-)	3. 4	排卵(+)
6		25	0	0	3. 11	(+)	(+)	2 "	(-)	(+)	(-)	(-)	1. 8	妊娠
7		29	0	0	3. 7	(-)	(+)	6 "	(-)	(-)	(+)	(-)	2. 4	2720 g ♀
8		26	0	0	3. 6	(+)	(+)	5 "	(-)	(+)	(+)	Huher 乏精子症	3.	排卵(+)
9		20	0	0	2. 5	(+)	(-)	5 "	(-)	(-)	(-)	子宮發育不全	1. 6	3046 g ♂
10		25	0	0	2. 5	(+)	(+)	3 "	(-)	(-)	(+)	子宮發育不全, 萎縮性卵巣	1. 10	排卵(-)
11		27	0	0	6. 10	(+)	(+)	5 "	(-)	(-)	(+)	子宮發育不全	1. 3	3505 g ♀ 術直後妊娠
12		26	0	0	4. 3	(+)	(+)	5 "	(-)	(+)	(+)	子宮發育不全	3. 0	2830 g ♂
13		27	0	0	3. 0	(+)	(-)	4 "	(-)	(-)	(+)	(-)	1. 0	3577 g ♀
14		30	2	0	7. 2	(+)	(+)	5 "	(+)	(-)	(-)	(-)	6. 0	2920 g ♀ 2860 g ♀
15		33	0	0	3. 2	(+)	(+)	5 "	(-)	(+)	(+)	(-) 萎縮性卵巣	2. 0	排卵時々(+)
16		29	0	0	5. 4	(+)	(-)	6 "	(-)	(+)	(+)	痙攣性卵管	1. 0	排卵(+)

たまたま楔状切除した症例 (他の合併症のため)

No.	症例 No.	年齢	経妊	経産	不妊期間	カムフ	PMS HCG	クロミッド	HMG	通水	通気	外の合併症	治療期間	予後
					年 月								年 月	
1		23	1	0	2. 0	(+)	(-)	3 周期	(-)	(+)	(-)	卵巣出血時楔状	5	2980 g ♀
2		29	0	0	8. 7	(+)	(-)	3 "	(-)	(+)	(+)	閉塞性卵管	1. 0	排卵(+)
3		27	6	0	5. 10	(+)	(-)	2 "	(-)	(+)	(+)	閉塞性卵管	10	排卵(+)

2~3年のものは79例中44.3%, 3~4年のものは81例中32.1%と不妊期間が長くなればなるほど妊娠成功率は低下する。

(8) 各因子別の妊娠迄の治療期間

第九表は各因子別の妊娠迄の治療期間を示したもので、治療を開始して一年迄に67.9%が妊娠し、その次の1年に24.5%, 2~3年に6.3%, 3~4年で1.4%が妊娠した。因子別では1年以内に妊娠したものは卵管, 男性, 卵巣内分泌, 頸管の各因子の順であった。

(9) 妊娠の予後

これら143例の妊娠について、その予後を示したものが第10表である。143例の中2例(1.4%)患者の希望で他医で人工妊娠中絶を受けた。閉塞性卵管の2例で子宮外妊娠が発生した。流産したものは4例(2.8%)にすぎない。妊娠しその後転居したりして行方不明のものが13例(9.1%)あるが、いずれも妊娠月数がある程度大きくなってからのものである。現在妊娠中のものが27例

(18.9%)ある。生児を娩出したものが95例(66.4%)ある。行方不明のものと妊娠中のものを除けば生児獲得率は92.2%である。双胎が3例あり、1例は clomid 投与周期に、1例は HMG-HCG 療法後に、1例は子宮管造影後 Duphaston 投与中に妊娠したものである。双胎率は95例中3例(3.16%)と高い。

考 按

従来不妊症の検査や治療を行なうにあたって、施行者自身の経験に基づく主観的要素が介入して複雑なものとなっていた。しかしながら clomid が広く使用され始め、その臨床的価値が定まって来るにしたがって何かその方式が統一された一つの system が形成され始めた感を受ける。私達は出来る限り最短期間に最低限必要な検査結果を得るため前述の方式をとり入れ、その記録を不妊手帳として患者に手渡している。最低必要な検査法としてはまず基礎体温、子宮卵管造影、精液検査が行なわれ

第8表 不妊期間と妊娠成功率

不妊期間	症例数	妊娠例	妊娠成功率
～1年	21例	14例	66.7%
1～2年	89	45	50.6%
2～3年	79	35	44.3%
3～4年	81	26	32.1%
4～5年	39	11	28.2%
5～6年	28	4	14.3%
6～7年	19	4	21.1%
7～8年	12	2	16.7%
8～9年	11	1	9.1%
9～10年	4	0	0
10～11年	2	0	0
11～12年	3	1	33.3%
12～13年	1	0	0
14～15年	1	0	0
15～16年	2	0	0
	393例	143例	36.4%

る。子宮卵管造影では Endographin 注入時の最短時間をX線テレビで監視する。三カ月の基礎体温採取中には必要に応じて卵管通気、子宮内腔の試験搔爬 (Endometrial Dating), 月経血培養, 性交後検査 (Huhner) など治療とも考えられる検査を行なう。その後は系統的ホルモン負荷試験を倉智¹⁾の方式にしたがって検査を行ないつつ治療を行なう方法をとる。すなわち無月経にはまず Duphaston 又は Secrosteron の如き nonestrogenic progestin を用いる。ついで反応なければ Kaufmann 療法を行なう。無月経でなくとも無排卵であればまず Kaufmann による跳ね返りをみる。反応せぬものには clomid を50mg×5日から系統的に与えてみる。clomid で排卵せぬものは PMS-HCG, premarin, Duphaston,

HMG-HCG 療法を行なつてみる。それらに反応せぬ場合は culdoscopy により楔状切除の適応を決定する。

これらの System において主役を演じたのは clomid であつた。すなわち143例の妊娠成功例の成功の原因の一因子推測において50例 (35.0%) において clomid のための妊娠がみられ、排卵誘発により妊娠のおこつた81例中61.7%をしめるからである。すなわち投与201例の中82.6%に排卵が誘発され、22.9%が妊娠した。倉智¹⁾によると排卵率は59.5%, 妊娠率は12.1%であり、松本²⁾によると排卵率は58.3%, 鈴木³⁾によると排卵率62.5%, 妊娠率15.9%と報告されている。最近の報告では野口等⁴⁾が排卵誘発率70.4%, 妊娠率33.3%, 高橋等⁵⁾の排卵率85.8%, 妊娠率31%, 平野等⁶⁾の排卵率72.9%, 妊娠率46.6%と良い成績が報告されているがいずれも症例が30例前後とやや少ない。伊吹等⁷⁾は130例において排卵率61.0%, 妊娠率27.5%と述べている。勿論投与対象も異なり、投与方法にも差異があるが、系統的連続的投与にも意義があつたのであろう。黄体機能不全の52例で23.1%の妊娠率をあげたが、黄体機能不全における clomid の投与効果についての報告は少ない⁽⁸⁻⁹⁾。しかし私達は明らかにその臨床効果のみとめるものである。また clomid の投与において妊娠した143例の中39.9%が clomid を前周期に投与されて妊娠周期は休薬していたこと、また28.7%は投与周期に妊娠していたことはいずれも興味深い。clomid と多胎妊娠の関係については、私達は clomid による妊娠50例中1例(2%)に双胎のみとめた。流産や外表奇形は特に増加しなかつた。また clomid 投与開始後12日目をピークとして排卵がみられたが、服用の第2日にすでに排卵したものや、服用の第25日に排卵のあつたものもみられ一定しない。

clomid に反応せぬものに対してはある程度積極的に

第9表 因子別の妊娠迄の治療期間

因子	治療期間						
	例数	1～3月	3～6月	6～12月	1～2年	2～3年	3～4年
卵巣内分泌因子	76例	15 (19.7%)	17 (22.4%)	18 (23.7%)	18 (23.7%)	6 (7.9%)	2 (2.6%)
卵管因子	26	14 (53.8%)	6 (23.1%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)		
子宮因子	17	6 (35.3%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)	
頸管因子	12	1 (8.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	
男性因子	12	2 (16.7%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)		
	143例	38 (26.6%)	33 (23.1%)	26 (18.2%)	35 (24.5%)	9 (6.3%)	2 (1.4%)

第 10 表 最大不妊因子と妊娠の予後

	妊娠例	妊娠中絶	子宮外 妊	流 産	行方不明	妊娠中	生児娩出	双 出
第一度無月経	1						1	
第二度無月経	2					1	1	
散発性無排卵周期症	37			2	3	8	24	2
持続性無排卵周期症	10					3	7	
黄体機能不全	26			1	1	4	20	
閉塞性卵管	6		2				4	
癒攣性卵管	20			1	4	1	14	1
發育不全	12	1			3	1	7	
子宮筋腫	4					1	3	
双角子宮	1				1			
子宮内腔癒着	0							
フーナー不良	6					1	5	
膣部びらん	6	1				2	3	
乏精子症	10					4	5	
無精子症	2					1	1	
計	143	2 (1.4%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)	13 (9.1%)	27 (18.9%)	95 (66.4%)	3 (2.1%)

楔状切除術を行なった方がよいと思われる。私達の症例でも術前ほとんど排卵のみられなかつた16例中94%に排卵が50%に妊娠をみた。また排卵誘発剤に対する反応もよくなり、術前 HMG-HCG 療法を行なつても無効であつた症例 (14) は楔状切除後すぐ双胎の妊娠をみた。楔状切除を行なつてもある程度効果の少ないものは萎縮性卵巣であるが、これに対しても試験開腹して卵巣の組織検査を行ない、将来の治療方針をきめた点で有効であろうと思われる。恥骨上の横切開で行なえば創痕はわずかに数 cm あり、それによる効果は手術による損傷をはるかに上廻るものである。また卵管周囲の癒着を剝離したりすることの出来る利点もあり、長期不妊患者には適応を選んで楔状切除術をすすめるべきであろう。

その外不妊症の治療にあつてはわずか一度の子宮卵管造影で長期間妊娠しなかつたものが妊娠したり、Huhner Test を行なつただけで妊娠する症例がみられる。反対に長期間いろいろな治療を試みるうちに、それが例えば子宮性無月経であるとか、卵巣無形成症とか、その他の病因为推測されて来るわけである。高度のホルモン定量法その他の検査項目は私達のような施設では行ないえないが、さいわい最近では製薬会社の附属研究施設において有償で測定してくれるようになり、非常に便利なものとなつた。また少くとも原発性無月経に対しては必ず染色体検査を行なうべきであろうと考えられる。私達も同期間に2例の Turner 症候群を発見したからで

ある。倉智¹⁾が以上の如き一連のホルモン投与の planning によつて、そのときどきの内分泌環境の pathogenesis を推察し、診断出来るものと信ずると述べているが、まさに至言であろう。

最後に不妊症患者が妊娠した場合、その妊娠はやはり他の妊娠と比較して流産しやすいものと考えられる。今迄多くの各不妊クリニックの妊娠成功例について報告があるが、流産率がかかなり高いようである。楠田¹⁰⁾も流産例が高かつたと述べている。この意味で基礎体温や免疫学的妊娠反応によつて妊娠と確定したら、患者に安静を命じ、出来うれば予防的の Duphaston または Secrosteron のようなホルモン剤の内服か、デポー剤の筋注を行なつておいたがよいと思われる。尿中 HCG の半定量は必ず行なつた方がよく、もし低下がみられれば HCG の大量投与を行なう。出血等の切迫流産徴候があれば入院させる。このような注意を行なつたせいか、私達の流産率は2.8%にすぎなかつた。しかしながらこの外に1.4%の卵管開口術後の子宮外妊娠の症例があつた。また1.4%は妊娠しておりながらあえて人工妊娠中絶を行なつた、不妊症の婦人には精神状態のきわめて labiel のものがある一つの証拠であろう。したがつて生児獲得率は前述の如く、92.2%であつた。これらの症例の中には妊娠中期以降の流早産徴候のため頸管縫縮術を行なつたものがかなりある。

双胎については3例の双胎があり、1例は clomid,

1例はHMG, 1例は卵管開口術後であり, やはり不妊症治療, 特に排卵誘発剤により多胎妊娠が増加する傾向があるのは事実であろう。

まとめ

昭和45年10月からの二年間に国立福山病院産婦人科不妊外来に拳子希望の主訴で来院し, 必要最低限の検査が終了して, 治療を行ない得たものは393例であった。これらについて一連の系統的ホルモン治療を行ない, その結果。

(1) 143例(36.4%)が同期間に妊娠した。不妊各因子別では卵巣, 内分泌因子の妊娠成功率は48.4%, 卵管因子34.7%, 子宮因子42.5%, 頸管因子46.2%, 男性因子12.6%の各々妊娠成功率であった。

(2) 妊娠成功例で妊娠成功の原因を一因子だけにしほつてみると, 排卵誘発が56.6%, 中でも clomid によるものが35.0%あった。その外卵管通過療法(25.9%), 子宮頸管療法(5.6%), 男性因子治療(9.8%)によつて妊娠した。

(3) 201例の clomid 投与例で, 82.6%に排卵が, 22.9%において投与周期または次周期に妊娠がみられた。また投与436周期の中66.6%に排卵がみられた。

(4) また最近五年間に clomid に反応せぬ16例に楔状切除術を施行し, 93.8%に排卵を, 50.0%が妊娠した。同期間にも6例の楔状切除の妊娠例があった。

(5) 143例の妊娠についてその予後は, 流産2.8%, 希望による人工妊娠中絶1.4%, 子宮外妊娠1.4%, 行方不明9.1%, 妊娠中18.9%, 生児獲得66.4%であった。行方不明と妊娠中のものを除けば生児獲得率は92.2%であった。双胎は3例あり, clomid, HMG, Duphaston 使用中妊娠したものが各々1例宛である。

(6) 倉智¹⁾のいう一連のホルモン投与の planning をたて, 内分泌環境を推察, 診断しつつ治療する方法はきわめて有効な方法と考えられた。

参考文献

- 1) 倉智敬一: 現代産科婦人科大系4c「内分泌症候学」, 135, 中山書店, 東京(1971)。
- 2) 松本清一: 現代産科婦人科大系4D, 「月経異常と機能出血の治療法」, 287, 中山書店, 東京, (1971)。

- 3) 鈴木雅洲: 排卵, 第21回日産婦総会特別講演要旨(1969)。
- 4) 野口昌良他: 日不妊会誌 16: 183 (1971)。
- 5) 高橋義治他: 産婦世界 21: 1245 (1969)。
- 6) 平野睦男他: 臨産 24, 263 (1970)。
- 7) 伊吹令人他: 産と婦 37: 1041 (1970)。
- 8) Echt, C. R. et al.: Fertility and Sterility 20: 564 (1969)。
- 9) 酒井潔他: 日不妊会誌 14: 431 (1969)。
- 10) 楠田雅彦他: 日不妊会誌 17: 61 (1972)。

Clinical Results in our Infertility Clinic, especially on the Systemic Sequential Hormone Therapy using Clomiphene Citrate

Tsuyoshi Kaneoka, Etsuko Okada,
Junji Shimizu, Takashi Mori and
Kaoru Sekiba

Department of Obstetrics and Gynecology,
National Fukuyama Hospital and
Department of Obstetrics and Gynecology
Okayama University Medical School.

On 393 infertile patients examined and treated in our Infertility Clinic during a recent 2-years period, 143 (36.4%) were found to be pregnant. After necessary examination such as BBT, HSG and seminal test, a systemic sequential hormone therapy was given to these patients in the following manner; (1) Kupperman therapy, (2) Kaufmann therapy, (3) Clomiphene citrate administration, (4) PMS-HCG or HMC-HCG therapy and (5) ovarian wedge resection. Fifty-seven percent of 143 pregnancies were attributed to these hormonal therapies, thirty-five percent of which being due to Clomiphene citrate.

Clomiphene citrate was given to 201 patients; 82.6% were ovulated and 22.9% became pregnant. Of 496 drug cycles, ovulation took place in 66.6%. Those who did not respond to Clomiphene citrate were thought to be an indication for ovarian wedge resection. Following 16 cases of ovarian wedge resections in a recent 5-years period, 93.8% were ovulated and 22.9% became pregnant.

Live born babies were obtained in 92.6% of pregnant cases. The rate of twin pregnancies was 3.2%.

家兎卵巣における卵胞の發育動態の組織学的研究

Histological Behaviour of the Developing Follicle in the Rabbit Ovary

東京慈恵会医科大学産婦人科教室 (主任教授: 渡辺行正)

佐藤 彰 吾

Shogo SATO

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. Yukimasa WATANABE, M. D.)

排卵が生殖生理の中心課題であることは言うまでもなく、古くからその解明への努力が続けられてきた。とくに最近における内分泌学、生化学並びに生物学的研究の進歩に伴い、夫々の分野からの詳細な追究観察が行なわれているが、なお排卵機構の全貌を明かにするまでには至っていない。

従来卵巣の組織学的検索は顕微鏡下にみられる各種卵胞の現象形態並びに間質の組織像が主となつて、卵胞の發育過程に対する動的観察はほとんど行なわれていない。然し排卵機構を解明し理解するに当つては単に卵胞の現象形態的観察のみに止らずさらにその發育動態に対する把握が是非とも必要であろうと考えられる。

かかる観点より著者は卵巣内における各種發育過程卵胞を卵胞個体群と見做して、その發育環に対して生態学的観察を試みた。

検索方法としては完全隔離飼育した日本在来白色家兎の卵巣を連続切片として作製し、原始卵胞より排卵待期卵胞に至る各種卵胞を6型に分類し、その発現全卵胞を各型毎に算定した。次でこれをコントロールとして、交尾排卵、銅塩排卵、ゴナドトロピン排卵、過排卵等の処置群に対しても同様の全連続切片による算定を行なうと共に卵胞組織像並びに間質組織像の変化につき比較観察を行なつた。

検索成績を述べれば次の如くである。

1. 日本在来白色成熟家兎卵巣における發育過程の卵胞は、原始卵胞をI型としてその發育段階によりVI型に至る6種に分類される。
2. 各型卵胞の発現算定数は平均してI型—25,000, II型—2,000, III型—173.2, IV型—57.4, V型—21.7, VI型—6.1であつた。
3. 交尾排卵における卵胞の動態はV, VI型卵胞は認められず、IV型卵胞は増数を認めるが、III型卵胞には数的変動はほとんど認められない。
4. 銅塩排卵における卵胞の動態はVI型卵胞は認められないが、IV型, V型卵胞は交尾排卵におけるのと略々同様の所見がみられる。
5. ゴナドトロピン排卵では、HCG 10 I.U. 投与群においてはII型卵胞の増数が少々特徴的であり、30 I.U. 投与群ではIII・IV型卵胞の増加並びに卵胞腔の増大が明かである。50 I.U. および100 I.U. 投与群においては夫々IV・V型卵胞の増数、増大がみられ卵巣周辺部においてV型卵胞の増大変形せるものも認められ、卵巣中心部においてIV型卵胞の発現が認められた。II・III型卵胞は30 I.U. 投与群に比し少々減数を認めた。
6. 過排卵処置群においてはIV・V型卵胞の著しい減少が特徴的で、排卵待期卵胞はほとんど認められず。またIV・V型卵胞の変形が明かであつた。卵胞の変動に伴う間質の変化も最も著明で、閉鎖卵胞のルテイン様変化を示すものが間質の大部分を占めさらにその間に淋巴管様拡大管腔が介在してみられ血管も中等度ないし強度の充血像を示していた。

以上の検索所見より各種排卵における發育過程卵胞の動態に対し或程度の把握が得られたが、とくに人工排卵並びに過排卵における卵胞の動態が自然排卵に比し著しい変動を示すことは卵巣の自然周期に影響を与えたものと考えられる。この事実は人工排卵の産婦人科臨床応用において充分留意すべきことと考えられ、排卵のみを目標対象とする人工排卵法に対し一つの基礎的資料を与えたものと信ぜられる。

I. 緒 言

排卵が生殖生理の中心課題であることは言うまでもなく、古くからその解明への努力が続けられてきた。とくに最近における内分泌学、生化学並びに生物学的研究の進歩に伴い夫々の分野からの詳細な追求観察が行なわれているが、なお排卵機構の全貌を明らかにするまでには至っていない。

従来卵巣の組織学的検索は顕微鏡下にみられる各種卵胞の現象形態並びに間質の組織像が主となつて、卵胞の發育過程に対する動的観察は殆んど行なわれていない。然し排卵機構を解明し理解するに当つては単に卵胞の現象形態的観察のみに止らずさらにその發育動態に対する把握が是非とも必要であろうと考えられる。

かかる観点より著者は卵巣内における各種發育過程卵胞を卵胞個体群と見做して、その發育環に対して生態学的観察を試みた。

II. 検索材料並びに方法

A) 検索材料

家兎は実験動物中央研究所生産の日本在来種白色成熟処女家兎を21°C~25°C、湿度60~70%の司及的一定条件のもとに家兎用固型飼料により完全隔離にて飼育したのを用いた。

検索家兎の日令、体重、生殖器重量、下垂体重量、副腎重量を表示すれば表1の如くである。

B) 検索方法

無処置対照群並びに各処置群の剔出卵巣は直ちにCarnoy氏液にて4時間固定し、一部はBouin固定を

Table 1. Materials
mature virginal 47 rabbits 47 animals
(Japanese albino strain)

	average	range
*1. days after birth	153days	(139~165days)
**2. body weight	2450gr	(2150~2750gr)
***3. weight of genital organ	11.8gr	(10.2~12.7gr)
****4. weight of the pituitary	22.7mg	(20.3~23.9mg)
*****5. weight of the adrenals	120.2mg	(85~154mg)

Table 2. Materials

No. of Cases	1 *	2 **	3 ***	4 ****	5 *****
1	142	2400	11.9	20.8	102 (1s) 108 (rs)
4	148	2200	11.8	20.4	120 (1s) 128 (rs)
9	154	2700	12.7	22.8	152 (1s) 153 (rs)
11	145	2400	11.6	21.5	130 (1s) 122 (rs)
17	162	2450	12.1	23.9	102 (1s) 108 (rs)
Average	153	2450	11.8	22.7	120.2

行ない、固定時条件を充分に吟味、脱水し、パラフィンにて包埋した。

検索方法はすべて連続切片法であり、切片の作製は卵巣の骨盤漏斗韧带側より固有韧带に向い長軸に対して垂直方向に厚さ6μ~8μとした。

染色法はHaematoxilinEosin重染色を主とし、一部PAS染色、Masson染色、Azan-Mallory染色、vanGieson染色、Gitter染色、Fe-Haematoxilin染色を施行した。

又計測には「マイクロメーター」を使用した。また、各卵胞の数的計算には、各切片毎に写真撮影し、それを動的に捲り、各卵胞をcountした。また一部には投影器も使用した。

(1) 交尾排卵

前記の成熟処女家兎の発情状態良好時に雄の交尾類似動作を、加藤・堀川²⁾方法にて行なわしめ、12時間後に卵巣を剔出した。

(2) 銅塩排卵

copper-induced ovulation 現象はFevold³⁾等多くの研究者により古くから注目されていたが、著者は最も確実であるestrogenの前処置後の硫酸銅溶液(CuSO₄·5H₂O)を使用した。Bischoff³⁾、Dury⁴⁾等によると家兎の硫酸銅排卵はestrogenの適当前投与で促進されると報告している。

条件を一定にした一群の家兎にestradiol-17-β-benzoateを1日100μg/kgを家兎の項部皮下に2日間連続注

射し、24時間後に家兎の耳介静脈より体重 1 kg あたり 4 mg の硫酸銅溶液を注入し、12時間後に卵巣を剔出した。

(3) Gonadotropin 排卵

H.C.G. は Rhysex Leo の1500 I.U. の凍結乾燥アンプルを使用し、滅菌生理食塩液 5 cc に各処置量を含む如く調整し、項部皮下に毎日 2 回 (朝・夕) 3 日間投与し、最初の注射より72時間後に卵巣を剔出した。なおホルモンは前立腺巢位 (Pr. U.)⁹⁾を測定したところ、50 I.U. で0.75 Pr. U. あった。

(4) 過排卵

5 日間 PMS 40 I.U. づつ項部に皮下注射し、6 日目 HCG 50 I.U. を耳介静脈より投与、12時間後に卵巣を剔出した。PMS は Antex Leo の 1500 I.U. 入りの凍結乾燥アンプルを使用し、前立腺巢位は0.70 Pr. U. であった。HCG は前述と同様である。

III 検索成績

〔A〕 卵胞の分類

家兎卵胞の所見は発育、閉鎖の各過程を含め多数の形態が認められるが、その大きさ、形態などを主な指標にとり、詳細に観察した場合、ある程度の大別区分が可能である。よって検索の基本事項と見做し得る指標として以下に記す如き区分を試みた。

〔I型〕

卵胞の大きさが最も小さく、その直径が凡そ25μから40μで、卵細胞の直径は約20μ~35μを示し、卵胞全体の形態は円形である。卵細胞の周辺は長方形ないし紡錘形の顆粒膜細胞が一層に囲繞するのみで、莢膜細胞は莢膜層としての存在は明確でなく、一般間質組織との差を見出す事は出来ない。顆粒膜細胞の細胞所見は核が紡錘形、長楕円形で、核質がやや顆粒状感を有し、核仁、核膜も略々明瞭で、いわゆる原始卵胞に相当するもので

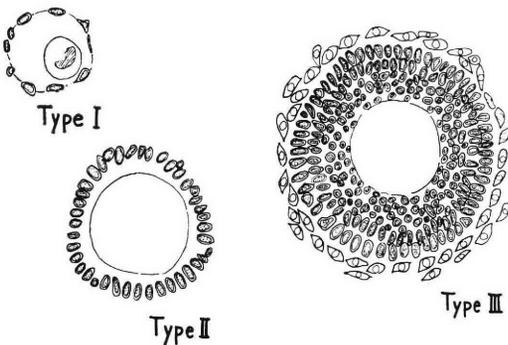


Fig. 1. Patterns of developing follicles in the rabbit ovary. (Type I, Type II, Type III)

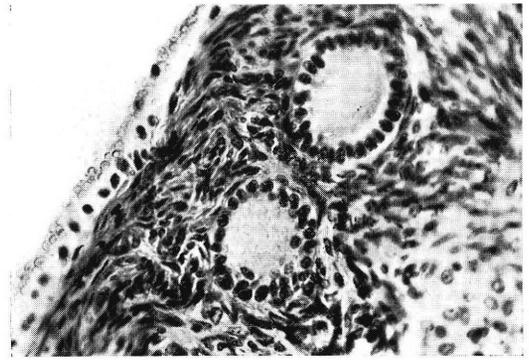


Fig. 2. Developing follicle I Type

ある。

〔II型〕

卵胞の大きさが増し、その直径が45μ~100μで卵細胞の直径が35μ~80μである。卵胞の形状は主として楕円形、卵細胞を囲繞する顆粒膜細胞の発現数が増加しその環状の配列は主に一層、部分的に二層を示すものもある。細胞の形態は円形状で、その配列も規則化し相互の多形も少ない。核は円形を示し核質の染色性は中等度で多少の顆粒感を保有し、核仁、核膜は略々明瞭であり、形質の量は少なく塩基好性が多少存在する、また、莢膜層の形成は明確でない。

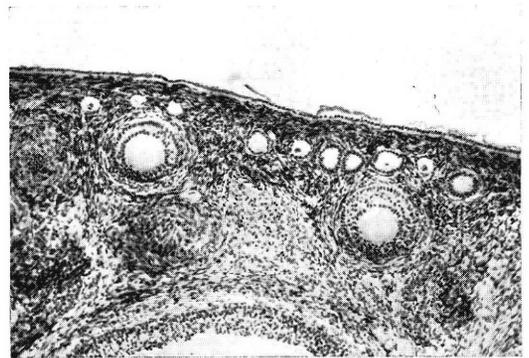


Fig. 3. Developing follicle II Type

〔III型〕

卵胞の形態は主に円形、その大きさは100μ~230μで、卵細胞は約80μである。卵胞膜が初めてみられ、莢膜細胞は層としては区分は不可能であるが明確であり、透明膜も発現し、また一部の卵胞にはエオジン好性のいわゆる硝子膜基底膜が存在する。顆粒膜層は部位による層の厚薄が見られ、その配列は密で規則的、形態は楕円形を示す事が多く、これ等の中に多少の円形細胞が介在する事がある。核は略々円形、中等度の塩基好性を示し、多少の顆粒状感を保有し、核仁、核膜は明瞭で形質量に

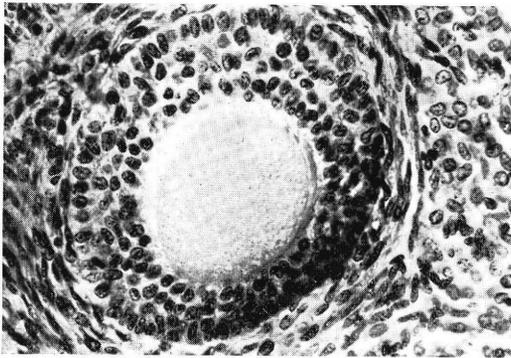


Fig. 4. Developing follicle III Type

乏しい。莢膜細胞の配列は錯綜状で円形、楕円形または紡錘形の種々がみられ、その形質は比較的豊富で核膜、核仁は明瞭で一般固有間質細胞との間に差が認められ、毛細血管が存在する。

〔IV型〕

卵胞の形態は楕円形で、その径は250 μ 前後卵細胞は約100 μ である。顆粒膜層は幅が厚く一部には Call-Exner body が存在する。顆粒膜層は卵細胞の圍繞が均等な帯状でなく、一極の幅が常に厚く、したがって卵細胞の位置は中心より偏位する事が多い。また、いわゆる Theca Cone、硝子膜、放射冠等が発現する。IV型の顆粒膜層を分類すると、(1) 放射冠を形成するもの、(3) 中間部に位置するもの、(3) 基底膜に沿って存在するものの3種の群に大別が可能であり、(1) の配列は比較的密で、(2) はやや粗でまた細胞間隙には不可感があり、(3) は比較的密に配列する。その細胞形態は (1) が楕円形ないし円形を (2) が主として円形を、(3) が円形を、時に楕円形を示す。顆粒膜細胞は一般に形質に乏しく、略々同形の核を有し、核膜、核仁が明瞭で核質が中等度好染する。特に放射冠を形成する部の原形質突起は卵細胞の細胞膜と明確に接続し、連絡する。Call-Exner body は中間部に好発し、その配列は放射状を示し、中心にエオジン好性物質を包含する。莢膜は内外2層の区分が可能で、内莢膜層の幅は全体に広く、毛細血管が基底膜に接する部に存在し、これらの毛細血管が2層以上の内皮細胞を形成する事はほとんどない。内莢膜細胞は楕円形ないし円形でそれぞれ錯綜状に配列する傾向があり、核膜、核仁明瞭、形質豊富、同形核を示し、外莢膜細胞は形質に乏しい紡錘形ないし星范状を示し、核質はやや濃染する。

〔V型〕

卵胞は略々円形ないし楕円形を示し、明らかな卵胞腔が存在し、その形態は不正の度を増し、卵胞の直径は500 μ 前後、卵細胞の直径は約120 μ である。また、顆

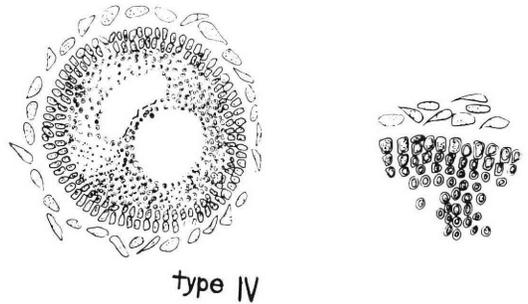


Fig. 5. Pattern of developing follicle Type IV

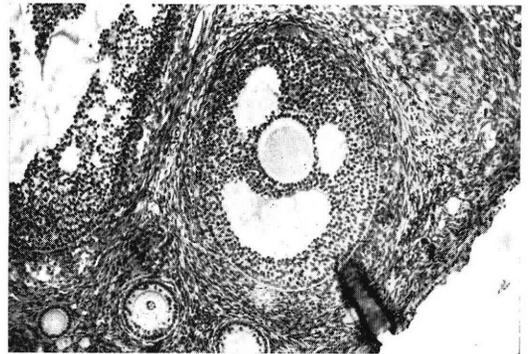


Fig. 6. Developing follicle IV Type

粒膜細胞もIV型の3種に加えて、卵胞腔縁に沿って配列した細胞を追加する事ができる。この細胞所見は円形、稀に紡錘形の形態を示し、配列は比較的正しく密で時に核濃縮様のものが散見される。莢膜層は完全に内外に区別が可能で、内莢膜はいわゆる紡錘形の Theca Cone を形成する。また、二層の内皮細胞よりなる毛細血管断面が散在する。内莢膜と顆粒膜との境界に硝子膜が発現する。内莢膜の細胞は錯綜状に配列し、形質に富み、外縁に接するものは紡錘形、内側は楕円形ないし円形で、略々同形の核を有し、核質中等度好染、核膜・核仁は明瞭である。外莢膜は一般に発現が薄弱で、細長き紡錘形ないし星范状の形質の狭いものよりなる。

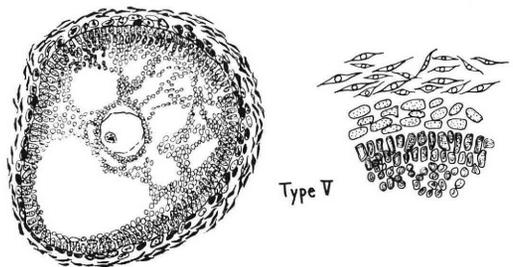


Fig. 7. Pattern of developing follicle Type V

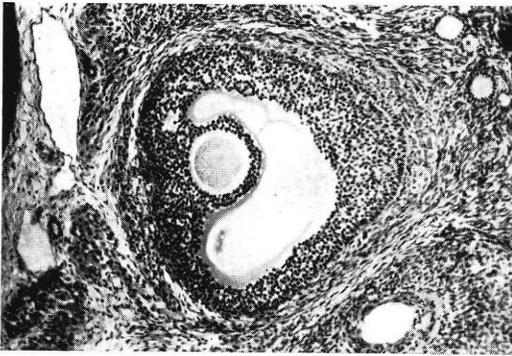


Fig. 8. Developing follicle V Type

〔VI型〕

V型に比して卵胞，卵胞腔は増大し，卵円形を呈し，直径 900μ より 1200μ ，卵細胞の直径は約 130μ 前後で卵丘は明瞭に形成され，顆粒膜層，内荏膜層等はその幅を増すが，細胞構成には大差は認められない．内荏膜は血管に富み，細胞所見は小紡錘形，大紡錘形，大小楕円形，大小円形の各種があり，概して外側は紡錘形，中間部は楕円形，内側は円形の傾向がある．核膜，核仁等は明瞭，核質の染色性は中等度である．硝子膜はほとんど見られない．外荏膜は細長き紡錘形を示し，外荏膜周囲の間質組織には毛細血管が多く発見する．内荏膜細胞は錯綜状に配列するが，外縁は主として層状を示し，顆粒膜細胞の核染色性は低下する．

以上が無処置群に見られる卵胞型の分類であるが，各卵胞型にはそれぞれに由来すると推測される閉鎖卵胞がみられるがこれらについては今回は省略した．

次に卵巣間質所見であるが，皮質は明瞭な層状構成を呈するものではなく，定型例と思われるものではその区分が比較的容易であるが常に明確に区分し得るとは限らず，特に髓質との境界は漸次移行する感がある．既に当教室の忍田⁹⁾は家兎卵巣の間質細胞の分類を試みており，それに準拠すればI型間質細胞は卵巣表面に対して略々列状に配列し，髓質との境界部では髓質に侵入的配列を示して卵巣表面に対して縦列する形がみられ，移行部はII'型間質細胞の混在する度合が少々強い．原始卵胞は皮質中に相接して規則的な卵胞配列帯を形成し，この卵胞配列帯と髓質との間に一般に緻密な層が発現するが，該部所見は周辺に存在する卵胞の発育程度によりそれぞれ異なる．髓質近接部並びに卵胞周辺部はII'型間質細胞の発現量が多く，配列は多少疎な傾向があり，比較的大なる細胞が髓質に向って島嶼状に突出する場合があります．この部の境界は漸次移行することから概ね不明確である．間質細胞はきわめて高度の発育を示し，間質部の大部分を占める．

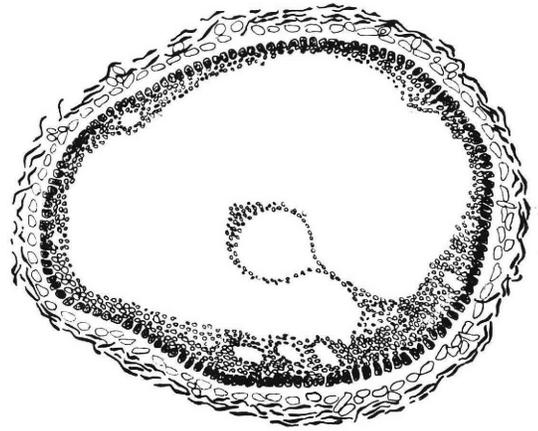


Fig. 9. Pattern of developing follicle Type VI

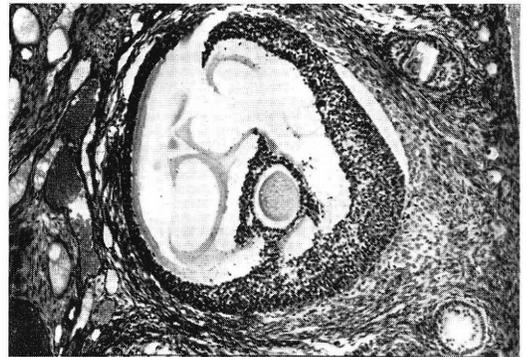


Fig. 10. Developing follicle VI Type

〔B〕 無処置群の卵胞の計数値

上記6型の各卵胞を連続切片につき投影法等により計測した成績は，表3，表4に示す如くである．

〔C〕 各処置群の卵胞の動態並びに組織学的変化

前述の各型の卵胞を対照基準とし，種々の排卵現象を発現せしめ，卵巣内卵胞が如何なる変動を示すかにつき観察した．

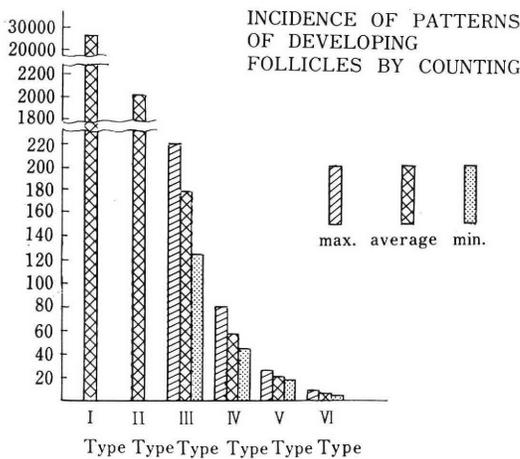
(1) 交尾排卵

家兎は刺激排卵性であり多くの成熟した卵胞が常に存在している事は前述の如く明らかであつて Everett⁷⁾等は生体内の estrogen レベルはかなり高度と思われるがある種の特別な刺激が加わらない限り，下垂体前葉より LH の放出が起こらないと考えられた．排卵の時期と膣スメア並びに性的発情の相関については Hammond and Asdell⁸⁾ (1972) 等が述べており，膣スメア像と卵胞の消長との関係で，発情期，発情後期，短休止期の3期に分ける事が可能である．著者は発情期（僅かの角化上皮細胞，白血球，有核上皮細胞を認めたに過ぎなかつたものが，急激に有核上皮細胞と鱗屑状核残存角化上皮細胞が

Table 3. Incidence of patterns of developing follicles by counting (Normal)

No. of cases	Patterns of follicle					
	I Type	II Type	III Type	IV Type	V Type	VI Type
1	23000	1800	186	62	18	6
4	24000	2100	202	72	23	4
9	31000	2400	165	54	21	8
11	27000	2100	123	41	16	3
17	28000	1900	191	58	26	6
average	25000	2000	173.2	57.4	21.7	6.1

Table 4.



すなわち、成熟卵胞に属するV型、VI型卵胞はほとんど消失し、特にVI型卵胞は全く認める事が出来ない。IV型卵胞は無処置群に比し少々認められ、III型卵胞は数的変動は少ない。組織所見として最も注目されることは、莢膜層の細胞が明らかな肥大を示すことで、この事は莢膜がホルモンなどの環境的な条件に鋭敏な反応を示すものと推測される。排卵直後の所見は、卵胞が破裂し、卵胞液と放射冠とを伴った卵が排出されると、卵胞は縮少し顆粒膜層は皺壁の形成により肥厚を示す。この顆粒層の上皮系細胞と内莢膜細胞とは大きな淡染色性の細胞となり、副腎髓質類似の細胞となる。その内腔は不規則星形状を呈し、外莢膜は規則的な円形を保つが、内莢膜はその外形を失う。(排卵時写真—Fig. 11)

(2) 銅塩排卵

Fevold (1936)²⁾, Emmens¹⁾ (1940), 小林¹²⁾ (1940) 等が家兔に銅塩を静注して排卵を惹起して以来、多くの

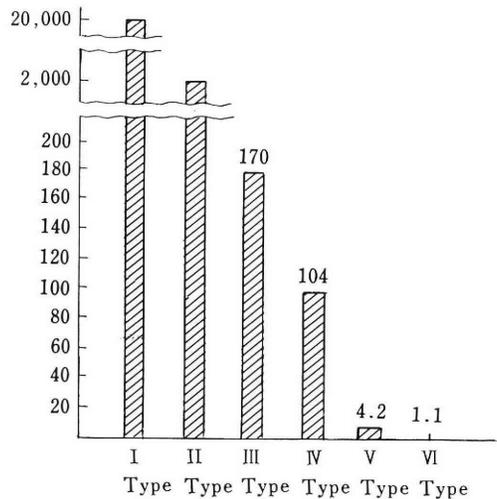
多発し、性欲も最も旺盛なものになる。)の家兔に交尾類似動作を行なわせ、その剔出卵巣の卵胞動態、組織学的変化を観察した。家兔における交尾後排卵までの時間は Walton⁹⁾ (1929), Hill¹⁰⁾ (1953) 等によれば、8～13時間分であるといわれている。

本群の卵胞の動態と組織所見は凡そ次の如くである。

Table 5. Results of Corpus luteum by copulation

No. of Rabbits	Body weight	Corpus luteum	
		L.-Ov.	R.-Ov.
No. 22	2944 g	5	3
No. 23	2706	5	9
No. 25	2556	5	3
No. 27	2218	4	6
No. 28	2480	8	5
No. 30	2105	7	4

Table 6. Results of developing follicles by copulation



研究者により注目されるに至った。今日では間脳のいわゆる性中枢に直接作用されると云われているが、此等は卵胞の動態に如何なる変化を出現せしめるかが興味ある問題である。とくに今回著者の施行した estrogen 前処置は銅塩排卵を促進すると報告されているがその卵胞の変動は全く検討されていない。使用の硫酸銅の投与量においては、吉田¹³⁾ (1963) 等が、4 mg/kg 以上であれば確実に排卵し排卵数の推計学的に有意の差のない点に注目した。

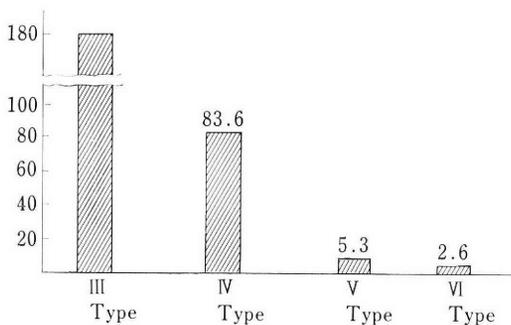
estrogen の大量長期間投与を続けると下垂体性 gonadotropin の分泌を抑制し、卵巣をむしろ萎縮させるように働くが、適当量の使用ではむしろ間脳下垂体卵巣系を刺激して排卵を誘発する事がある。性腺刺激ホルモンによる排卵の場合に投与量の増加に伴って排卵数が増加するのと異り、銅塩排卵は交尾排卵に類似しているのが理解できる。

本群の卵胞の動態と組織所見を述べると、排卵待期卵胞とみなされるVI型卵胞は全く認められない。IV型、V型卵胞の変動は交尾排卵と略々同一である。

黄体の形成においては上皮性の卵胞細胞が主要な役割を行なっており、それらは肥大し、数日内で相当の大きさになる。細胞体は多面体で核は膨化し、粗な染色質を有する。核小体は1ないし2である。このように肥大した卵胞細胞は顆粒膜ルテイン細胞 granulosa cell と呼ばれている。特徴的なりポイド色素であるルテインは極く微量である。

卵胞細胞は肥大状となり、いわゆる顆粒膜ルテイン細胞として認められるが、同時に内莖膜細胞も多くの毛細血管と共に放射状に厚い卵胞細胞層の中に貫入してくる。内莖膜の大型の上皮性細胞は顆粒膜ルテイン細胞の周辺に散在性に残り、その形態は顆粒膜ルテイン細胞と類似し、莖膜ルテイン細胞 theca lutein cell として認められる。(Fig. 12, Fig. 13)

Table 7. Results of developing follicles by copper-induced ovulation



(3) Gonadotropin 排卵

Gonadotropin の卵巣に及ぼす影響については多数の報告があるが、卵巣構成要素の個々に対する作用については今なお、不明の点が少なくない。卵胞の発育段階により gonadotropin の作用が異なるのか否か、卵胞数に如何なる変動をもたらすか否か、なおまた間質への反応は如何なる組織部位に強いか、等々の点については明かにされていない。これらの点を明かにすることは卵巣に対する gonadotropin の作用を把握する上に重要であり、単に排卵のみが gonadotropin の作用下におかれるものでなく、広く卵胞発育動態の上に及ぼす作用を追求することは必要と考えられる。

(i) HCG 10 I.U. 投与群

II型卵胞の数が少々増加してみられ、その顆粒層の厚さも増す。しかしIII型卵胞の発育度合には無処置群と大差がなく、卵胞腔の若干増大した卵胞が卵巣の周辺部にきわめて少数認められる。間質の状態はほとんど変化がなく、莖膜に僅かの血管の発達のみみられた。

(ii) HCG 30 I.U. 投与群

II型卵胞の数が減少し、III型卵胞の数が増した上に、中等度に発達したIV型卵胞が多くなる。さらに周辺部にはV型卵胞と見られる卵胞も存在するが、VI型卵胞の増数は認められない。antrum formation すなわち卵胞腔が発達して卵細胞の上側および側面周囲をかこみ、卵胞腔の大きさが卵細胞の直径の約3倍以上に達したのが認められる。間質は無処置群と比較して著しい変化はみられないが、間質および卵胞莖膜には小血管が発達し始めている。小数の卵胞では内莖膜が発達し始め、その細胞の核が明るくなり、細胞も若干肥大したのも認められる。しかし外莖膜には Wheel-cells が無処置群に比して減少しているのが明かに認められた。

(iii) HCG 50 I.U. 投与群

IV型、V型卵胞の発育が明瞭となり、その数も増加し、さらに卵巣周辺部の卵胞には、きわめて少数ではあるがVI型卵胞の過大に発育して周囲から圧迫されて変形した卵胞も認められた。(Fig. 14)

卵巣中心部でもIV型卵胞(Fig. 15)がみられ、III型卵胞数は減少した。I型、II型卵胞はきわめて少なく、卵巣門部および中心部に少数認められたに過ぎない。内莖膜細胞腔の発達はさらに明らかとなり、間質の充満度も若干増していたが、Wheel-cells は完全に消失していなかった。

(iv) HCG 100 I.U. 投与群

50 I.U. 投与群と比較してV型卵胞の発育がさらに著しく、その数も増加し、また周辺部においてVI型卵胞の過大に発育した変形卵胞も HCG 50 I.U. 投与群に比べ

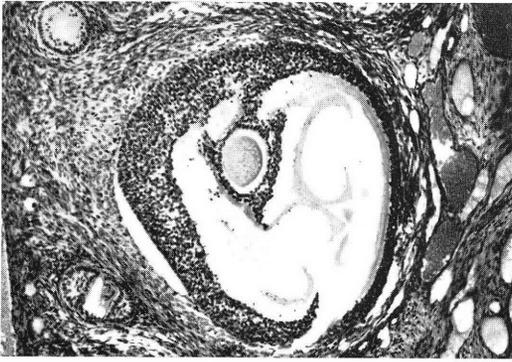


Fig. 14. Transformation of Type VI

て多く認められた。卵巣中心部の卵胞はV型卵胞にまで發育したものが増加し、IV型卵胞以下、II型、III型卵胞はいずれも減少傾向がみられた。内莖膜細胞の發育はさらに高度で、間質も若干發育しては来ているが、HCG 50 I.U. 投与群と大差は認められなかつた。

(V) HCG 200 I.U. 投与群

卵胞の發育は全体的に HCG 100 I.U. 投与群と変わりはないが、VI型卵胞の変形が幾分發育して増数となり、凹凸の度合が強く、顆粒層は薄くなつて来る。

wheel-cells はほとんど消失して卵巣の中心部はV型卵胞がその大部分を占めている。一部卵胞の内莖膜が血管に富み、細胞が肥大して明らかに、黄体細胞への移行型を示しているのも認められた。

(4) 過排卵

過排卵処置群における卵巣の組織所見として注目される事は、卵巣そのものが著しい肥大傾向を示すことであり、その重量は2倍以上になる事も稀ではない。卵胞においては、IV型、V型卵胞の著明なる減数が特徴で、排卵待期卵胞であるVI型卵胞はほとんど見出す事は出来ない。また、IV型、V型卵胞の変形が明らかに認められることである。I型卵胞の介在する皮質においては、紡錘

形の結合組織細胞からなつて、非常に密に配列しているが当処置群においてはその配列が粗であり、一部には浮腫状を呈することがある。間質では間質細胞の旺盛なる肥大増殖とルテイン化が著明である。(Fig. 16) 内外莖膜層および間質系の著明な変形とリンパ管様空隙 (Fig. 17) の網目状の発現が特に目立ち、顆粒膜細胞の強度の変性および内莖膜細胞には黄体化細胞の集団構成が著明である。また、多数の卵胞囊胞の出現と強度に発達した上皮管網が存在し、血管においては全領域にわたつて毛細血管の発達と充血像が著しい。

閉鎖卵胞に関しては、卵並びに透明帯が変移して発生すると推察される酸好性の絮状感を伴う時々不規則な輪状帯の残存 (Fig. 18) 卵胞腔由来を指摘し得る円形空隙の発現、空隙周辺の円形細胞の混在する変性顆粒細胞が認められる。莖膜細胞の推移的变化像の存在を規定基準とすると各卵胞型より移行するのが明白であり、IV型、V型卵胞の閉鎖化が著明で、VI型卵胞よりの移行は明白ではない。

IV. 考 按

卵巣の構造機能に関しては既に多数の研究業績がみられるが、とくにその機能面における内分泌学的研究はゴナドトロピン、性ステロイド等の研究發展と相俟つてほとんど追究し尽されたの感が深い。然し他面その構造面においては緒言に述べた如く未だ明かでない点が少なく、とくに卵胞が排卵に至る發育成熟過程すなわち卵胞の發育環~生活史については充分明かにされていない。

従来卵巣周期は Schröder¹⁴⁾ の内膜周期の研究を基として、その後の内分泌学の進展と共にその内分泌システムが次第に明かとなり、現在の間脳・下垂体・卵巣系のサイクルが確立されるに至つたもので、したがつて卵胞の成熟、排卵、黄体形成等における FSH, LH 等の作用機序に関する研究は枚挙にいとまのない程多いが、然

Table 8. Results of developing follicles by HCG

Total does of HCG (I.U.)	Follicles		I Type	II Type	III Type	IV Type	V Type	VI Type	VI* Type
	0	###	###*	###	##	###	##	+	+
10	###	###	###	###	###	##	+	+	-
30	###	###	###	##	###	##	+	+	-
50		##	##	###	###	##	##	+	+
100		+	+	+	+	##	##	##	##
200		±	±	+	+	##	##	##	##

* The sign shows the number of follicles developing in the ovary.
 - : none ± : questionable + : several ++ : ten or about ### : twenty or about #### : many

Table 9. Histological findings on the ovaries of super-ovulation in the rabbits

	Macroscopic findings	Histological findings						
		Follicle	Stromal changes					
		Patterns of developing follicles	Stromal cells	Connective tissue cells	Thca cells	Congestion of vascular tissue	Vacuole like a lymph vessels	Paralu-leinizing cells
Normal	normal	I Type~VI Type	(+) Sudan III (+) density	arrangement (density) group fomation (+)	luteinization (±)~(-)	(+)	(±)	(-)
Super-ovulation	hyper-trophy	I Type~IV Type (deficien-cy V, VI Type)	(++) Sudan III (±) roughness	arrangement (roughness) edematic	luteinization (+)	(卅)	(卅)	(++)

し現在卵巣周期に対する形態組織学的追究は必ずしも充分でなく、排卵あるいは黄体形成を取挙げてみてもその成り立ちに対する形態的把握は確立されていない。すなわち卵巣の形態面で明かな点はそのほとんどが現象形態の把握に止っており卵胞の発育、閉鎖、黄体形成等の相互関連性による総括的把握は未分明といえる。したがってかかる面からの追究が進まぬ限り卵の生産臓器としての卵巣を解析理解することはむずかしいと思われる。卵巣の形態学的アプローチとして従来はそのほとんどが卵巣内卵胞を対象とした現象形態面の追究であつたが、さらにこれを基としてその動的把握すなわち卵胞の動態を追究することが重要であろうと考えられる。

かかる観点から既に教室川西¹⁵⁾は成熟期婦人卵巣54個を材料として連続切片により卵巣内にみられる卵胞の発現状態を詳しく観察して次の成績を報告している。その成績を要約すれば、発現卵胞総数3355個(原始卵胞を除く)、発育過程373(11%)、閉鎖過程2982(89%)、卵巣1個当たり平均卵胞数62.1(最高143, 最少26)、発育過程6.9、閉鎖過程55.2であり、周期別にみた発現卵胞平均数は、卵胞期…発育過程4.94、閉鎖過程49.6、排卵前期…発育過程10.04、閉鎖過程49.8、黄体期…発育過程4.2、閉鎖過程69.5、すなわち1卵巣当たり平均60内外の卵胞が存在し、発育過程のものと閉鎖過程のものとの比は凡そ1:9の割合であり、発育過程の卵胞は排卵前期に増数がみられ、閉鎖過程のものは黄体期に明かな増数がみられている。以上の所見は卵胞の発育成熟と卵胞閉鎖との間に密接な相互関連性の存在することを示すもので、とくに興味のあることは発育型Ⅲ型に相応する卵胞とⅥ型に相応する卵胞の2つの型において著しい閉鎖型の増数が認められることと、黄体期においてはⅥ型より発育せる卵胞を認め得ないことである。教室田中¹⁶⁾は無排卵症の卵巣の組織学的研究において検索対照卵巣としてこの点を追試し略々同様の成績を得ている。これ

らの検索成績から渡辺¹⁷⁾¹⁸⁾は卵胞の発育および閉鎖動態両者間には深い相関性があり卵巣周期はこれら卵胞の諸動態を基本として成り立つもので、排卵はこれら一連の卵胞動態すなわち基本動態の上で行われるものと考察し、卵巣周期は広義に解釈して基本動態と排卵動態の2つの段階で構成されることを提唱している。

卵巣内の卵胞発育に関する研究としては、古くはAllen¹⁹⁾(1904)、Dustin²⁰⁾(1907)等の研究があり Schröder¹⁴⁾(1930)の組織学的研究以来 Hoffmann²¹⁾(1945)、Eastman²²⁾(1966)、Block²³⁾(1951)等の多数の報告がみられる。卵胞数についての観察は古く Henle²⁴⁾(1873)、Heyse²⁵⁾(1897)等によるきわめて概算的な報告があるが、稍々精しく数量的に記載したのは Hamner²⁶⁾(1806)で、v. Hanseemann²⁷⁾(1912)は5枚目毎の切片につき卵胞数を算定し、Hamnar²⁸⁾(1920)、Hägström²⁹⁾(1921)等は36μ切片につき100枚目毎に卵胞数を算定しているが、いずれも各発育段階別による算定は行なっていない。Henle²⁴⁾(1873)は人卵巣内卵胞数は約72,000、同じく Sappey³⁰⁾(1873)は300,000と報告しており動物については Arai³¹⁾(1920)はマウスにおいて卵巣の全切片につき卵胞を算定、Lipschütz³²⁾(1925)はモルモットにつき、Valberg³³⁾(1919)は家兎につき60μ径以上の卵胞を算定しているがその動態については何等触れていない。

自然排卵並びに人工排卵についての研究も内分泌学の進展に伴ないきわめて多くの研究業績がみられるが、排卵現象を中心とした卵胞の形態組織学的研究は余り多くない。石田、佐久間³⁴⁾は家兎における出血卵胞の組織化学的研究において、PMS 40iu、5日間連続投与の場合出血卵胞の著明発現を認めると共に卵胞腔は血液で充されそのために黄体化の遅れている点を指摘している。佐久間、石島³⁵⁾はFSH製剤による家兎の過排卵反復誘起に関する研究において、PMS 10~50iu 5日間皮下注

射し最終注射後24時間後に HCG を静注することにより46.9%に過排卵を認め、平均排卵数は16.6個であるがさらに32~55日後に同一処置を行なった結果では過排卵を認めたもの16.7%平均排卵数9.0個で、PMS により過排卵を誘起する場合同一家兔に反復注射を行なったものでは排卵数が著しく減少し無排卵のものもみられることを報告し、その理由としてゴナドトロピンによるアンチホルモンの産生が次回排卵に抑制的に働くものと推定している。この点著者の成績では交尾排卵および銅塩排卵とゴナドトロピン排卵の各型卵胞の変動を比較されれば明瞭である。

すなわち PMS, HCG に反応して排卵に直接関与する卵胞はVI型発育段階およびV型の一部と推定されるが、V型以下の発育段階のものも影響を受けることがその算定数の上から考えられる。なおまた佐久間³⁵⁾は過排卵処置家兔の産仔数につき観察し、PMS 過排卵家兔はそのほとんどが不妊であり、PMS 50~325 I.U. 投与家兔59例中分娩したもの3例5.1%、その産仔数は2~5匹に過ぎなかつたと報告し、かかる不妊、産仔数減少の理由については、PMS 処置家兔の卵巣には排卵後も多数の成熟卵胞が残存しているために卵胞ホルモンの分泌が続けられ生体内における性ホルモンのバランスが異常になりしたがって受精卵の着床に必要な子宮の黄体期変化が異常になるためと推測している。また石田、石島³⁶⁾は過排卵処置卵巣に多発する血様卵胞および黄体に含まれているコレステリンの関連において黄体ホルモン分泌不足が推定され、これらの環境変異が不妊並びに産仔数の減少を招くものとしている。しかし著者の検索成績では過排卵処置を受けた卵巣では発育過程II型~VI型の総ての卵胞に数的変動が明かであり、加えて間質組織の変化とくに血管の充血、閉鎖黄体、閉鎖体の増加等の緒要素に著明な変異を生じており、これらの諸変異が卵巣における基本動態並びに排卵動態に影響を与えその結果として次回排卵が抑制を受けるものと推察している。なおまた不妊、産仔減少は排卵々子の生物学的要因が人工排卵の場合には十分満たされておらぬためとも推論される。最近産婦人科領域においては無排卵性不妊に対するホルモン療法が盛んに行なわれ、とくに排卵誘発法として PMS, HCG, HMG 等によるゴナドトロピン療法をはじめ、エストロゲン、ゲスタゲンによる排卵誘発、さらにはクロミフェン、F 6066等の排卵誘発剤が使用されている。その中でも HMG は排卵誘発率が最も高く且適用により生ずる抗ゴナドトロピン作用も少い点から高く評価されている。木村等³⁷⁾は HMG 投与による卵巣の形態的变化につき報告し、HMG 1 I.U. 投与で Graaf 卵胞が出現し、4 I.U. 投与で定型的 Graaf 卵胞

の出現と同時に黄体、閉鎖黄体の発現がみられ原始卵胞はほとんど消失するとしている。また HMG 投与量の増加により顆粒膜細胞の減少と内茨膜細胞層の肥大または内茨膜細胞黄体化が強く現われ閉鎖化が進行しこれらの像は次で結合織化または線維化の運命をとるものと推定している。

以上卵巣の最重要々素である卵胞の形態面につき諸家の業績を通覧したが、排卵を頂点とする卵胞の発育動態については未だ未だ追究すべき多くの問題が残されていると思われる。

今回著者は家兔卵巣を対象として卵巣内卵胞の発育段階の分類を行ない、この分類を基として排卵による卵胞の動態変動を追究したものであるが、とくに人工排卵並びに人工過排卵処置により卵巣内卵胞が著しい変動を示すことを認めたのである。なお今回、追究目標は発育過程を示す卵胞のみに限定し閉鎖過程のものおよび黄体、閉鎖黄体、閉鎖の諸病変については深く触れなかつたが、既に述べた如く卵巣内卵胞の動態の精査に際しては卵巣の内部環境を形成する諸要素は総て検討する要があり、したがって今回に残された点についてはさらに追究報告したいと思つている。

V. 結 論

日本在来白色成熟処女家兔卵巣に対し連続切片の組織学的検索を行ない、特に卵胞の発育動態を観察し、さらにこれを基準とし同様に各種排卵(交尾、銅塩、gonadotropin、過排卵)につき、卵胞の変動について次の如き成績を得た。

1) 正常家兔の卵巣内卵胞は原始卵胞をI型卵胞とし、発育にしたがい凡そ6種に区別される。各型卵胞発現数は

I型卵胞(原始卵胞): 約25,000, II型卵胞: 約2,000
III型卵胞: 173.2, IV型卵胞: 57.4, V型卵胞: 21.7,
VI型(排卵待期卵胞): 6.1

2) (i) 交尾排卵群、銅塩排卵群においては、V型、VI型卵胞はほとんど認められず、IV型卵胞は増加傾向がみられるが、III型以下の卵胞には数的変動はほとんどみられない。また、卵胞細胞の肥大と内茨膜細胞が多くの毛細血管と共に放射状に厚い卵胞細胞層の中に貫入してくる所見がみられる。

(ii) gonadotropin 排卵群では投与量の増加と共に各種卵胞の変動が著明であり、特に成熟過程卵胞であるV型と、VI型卵胞の増数と変性が特徴的である。

また、顆粒膜細胞層の多層化、茨膜細胞層の分化、顆粒膜層周辺部の細胞の黄体様変化が明かである。gonadotropin 投与量が高度となると間質および卵胞茨膜に

は小血管が発達し、外莖膜の wheel-cells が減少して行く。

(iii) 過排卵処置群においては、IV型、V型卵胞の減数が著明であり、また変形も明白である。顆粒膜細胞の旺盛なる肥大増殖とルテイン化が特徴的で各型卵胞よりの閉鎖化が著明である。また、卵巣は概ね肥大し、2ないし3倍の重量になる事もある。

以上の所見から人工排卵処置を施行した場合卵胞の動態並びに間質に著明な変動の生ずることが認められた。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師渡辺行正教授に深甚なる謝意を表わします。

なお本研究に関し御助言を頂いた中外製薬総合研究所主任研究員信永利馬氏に深謝いたします。

(本論文の要旨はイスラエル、エレアビブに於ける第6回国際不妊学会において発表した)。

文 献

- 1) 加藤浩, 堀川担: 家兔排卵機構と発情に関する研究, 日本獣医畜産大紀要, 1: 10-19. (1952)
- 2) Fevold, H. L., Hisaw, F. L. & Greep, R.: Augmentation of the gonad stimulating action of pituitary extracts by inorganic substances, Particularly copper salts, Amer. J. Physiol., 117: 68-74, (1963).
- 3) Bischoff, F.: Factors influencing the augmentation effects produced by zinc or copper when mixed with gonadotropic extracts, Am. J. Physiol., 121: 765-770, (1938).
- 4) Dury, A. & Bradbury, J. T.: Copper-induced pseudopregnancy facilitated by pretreatment with estrogen, Am. J. Physiol., 135-138, (1943).
- 5) 今道友則, 信永利馬, 江藤禎一: 下垂体別出幼若ラットの生殖器系に対する Seeep ICSH(LH) の作用, 家畜繁殖誌, 6: 127-130, (1961).
- 6) 忍田早苗: フリードマン反応実施家兔卵巣の組織学的研究: 慈医誌, 79: 319-326, (1965).
- 7) Everett, J. W.: The mammalian female reproductive cycle and its controlling mechanisms, in Sex and Internal Secretion, edited by Young, W. C. & Corner, G. W., Williams & Wilkins, Baltimore, (1961).
- 8) Hammond, J. & Asdell, S. A.: The vitality of the Spermatozoon in the Male and Female Reproductive Tracts. Brit. J. Exper. Biol., 4: (1927).
- 9) Walton, A. & Hammond, J.: Observation on ovulation in the rabbit, Brit. J. Exper. Biol., 6: 190-204, (1928).
- 10) Hill, R. T., Allen, E. & Kramer, T. C.: Cinemicrographic studies of rabbit ovulation, Anat. Rec., 63: 239-245, (1935).
- 11) Emmens, C. W.: The production of ovulation in the rabbit by the intravenous injection of salts of copper and cadmium, J. Endocrin., 2: 63-67, (1940).
- 12) 小林隆: 銅塩による家兔排卵並に其の本態に関する研究, 日産婦会誌, 35: 375, (1940).
- 13) 吉田浩介: 家兔銅塩排卵の機序に関する研究, 最近医学, 18: 1201-1203, (1963).
- 14) Schröder, R.: Hand buch d. Micros. Anatom. d. Menschen Bd. 7, (1930).
- 15) 川西工: 卵巣周期に於ける卵胞の動態に関する組織学的研究, 慈医誌, 79: 191-199, (1965).
- 16) 田中耀子: 無排卵症における卵巣の病理組織学的研究, 慈医誌, 87: 325-348, (1972).
- 17) 渡辺行正: 卵巣機能不全の形態学的考察, 日不妊会誌, 12: 220-221, (1967).
- 18) 渡辺行正: Morphological studies on human ovarian cycle, with special reference to the development and degeneration of follicles, 第6回国際不妊学会講演要旨, (1968).
- 19) Allen, B. M.: The embryonic development of the ovary and testis of the mammals, Amer. J. Anat., 3: (1904).
- 20) Dustin, A. P.: Recherches sur l'origine des Gonocytes chez les Amphibiens, Arch. de Biol., T. 21, (1907).
- 21) Hoffmann, F.: Female Endocrinology, Philadelphia u. London, (1945).
- 22) Eastman, N. J. & L. M. Hellman: Gametogenesis and early development of the ovum, in Williams Obstetrics, 13th ed. P. 102-134, Appleton-Century-Crofts, New York, (1966).
- 23) Block, E.: Quantitative morphological investigations of the follicular system in women, Acta. anat., 12: 267, (1951).
- 24) Henle, J.: Handb. d. systemat. Anat. des Menschen, Bd. 2, Braunschweig, (1873).
- 25) Heyse, G.: Beitrag Zur mikroskopischen Anatomie der Ovarien, Arch. Gynäk., 53: 321-329, (1897).
- 26) Hamnar, J. A.: Methode, die Menge der Rinde und des Marks der Thymus, sowie die Anzahl und Größe der Hassalschen Körper zahlenmäßig festzustellen, Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre, 1: 311-396, (1914).
- 27) v. Hausemann, D.: Ryux Arch., 35: 223, (1922).
- 28) Hamnar, J. A. u. T. Hellman: Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre, 5: 218, (1920).
- 29) Häggström, P.: Zahlenmäßige Analyse der Ovarien eines 22-jährigen gesunden Weibes, Zbl. Gynäk., 42: 1823-1824, (1921).
- 30) Sappey, Ph. C.: Traite d'anatomie descriptive, T. 4, 1. Paris, (1873).

- 31) Arai, H.: On the postnatal development of the ovary (albino rat), with especial reference to the number of ova, Amer. J. Anat., 27: 405, (1920).
- 32) Lipschütz, A.: Dynamics of ovarian hypertrophy under experimental conditions, Brit. J. exp. Biol., 2: 331, (1925).
- 33) Valberg, M.: Upsala Läkaref. Förhandl., 20: 169, (1915).
- 34) 石田一夫, 佐久間勇次: 家兔の血様卵胞の組織化学的研究, 日不妊会誌, 7: 13-21, (1962).
- 35) 佐久間勇次, 石島芳郎, 石田一夫: FSH 製剤による家兔の過排卵反復誘起に関する研究, 特にアンチホルモン産生に関する考察, 不妊会誌, 9: 1-7, (1964).
- 36) 石島芳郎, 石田一夫: 過排卵処置による家兔卵巣の組織学的研究, 不妊会誌, 15: 10-17, (1970).
- 37) 木村隆: HMG 投与による卵巣の形態的变化について, 臨床婦産科, 23: 981-989, (1969).

Histological Behaviour of the Developing Follicle in the Rabbit Ovary

Shogo Sato

Department of Obstetrics and Gynecology,
The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. Yukimasa WATANABE)

In the presents state of theorization of the reproductive system consisting of the hypothalamic-pituitary ovarian physiology, many things still remain unknow of insufficiently understood concerning the main event in this system, the mechanism of ovulation.

In particular the development of the intraovarian follicles, or the life history of the follicles, is largely hidden in mystery.

In this investigation, we studied the process of the ova in the rabbit ovary, or the developing cycle of the follicles, in histological and his-

tochemical observations, in order to elucidate the mechanism of ovulation. Method of study: In adult virgin rabbits (Japanese albino strain, raised in complete isolation), serial sections of untreated ovaries were prepared. The primary follicle was classified as type I, while the follicles up to the follicles immediately before ovulation were classified according to the developing stage up to type 6.

All the developing follicles were counted according to each type, to be used as the control. In addition, the follicles in the ovary upon (1) copulative ovulation (2) ovulation by copper compounds (3) ovulation by gonadotrophins (4) superovulation, were prepared into complete serial sections to study the quantitative and qualitative change of each type of follicles together with the changes of interstitial tissue and the corpus atreticum. Results:

1. Average number of follicles of each type in the control group was about 25000 in type I, 2000 in type II, 173 in type III, 57 in type IV, 22 in type V, and 6 in type VI.

2. In each treated group, each type gave characteristic changes. The IV was especially assumed to be the follicle of expecting ovulation and a serial life history of the follicles was observed.

3. PMS 40 IU/day for 5 days and the 6 th day, 50 IU of HCG is administered intravenously. Dissection performed after 12 hours. Follicles also showed marked changes, as influenced by type III. They enter the course of ovulation in most part of V and VI, while others drop into atresia. More intense changes consist of appearance of marked empty space and hypertrophy of interstitial cells. Limitation of time allowed the presentation of only part of the study. In the group treated by repeated hyperovulation and long term inhibition of ovulation, interesting findings were obtained and will be reported in the future.

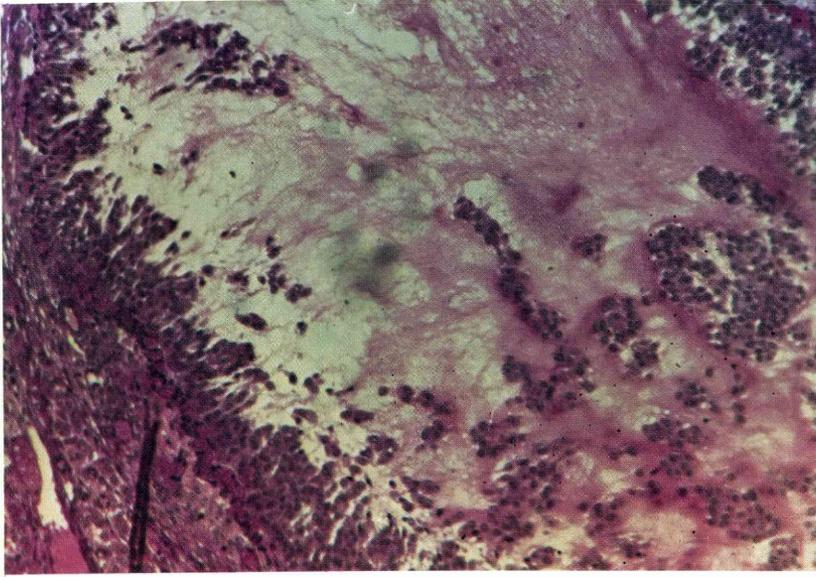


Fig. 11

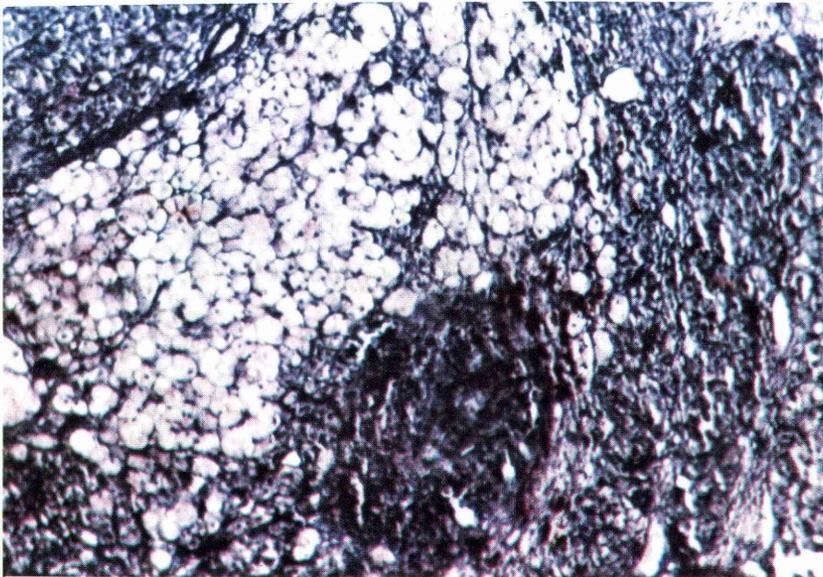


Fig. 12

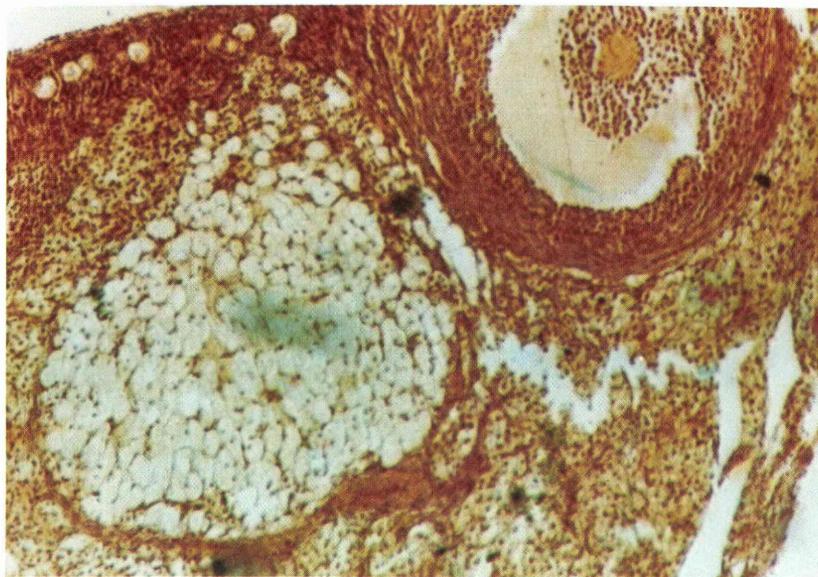


Fig. 13

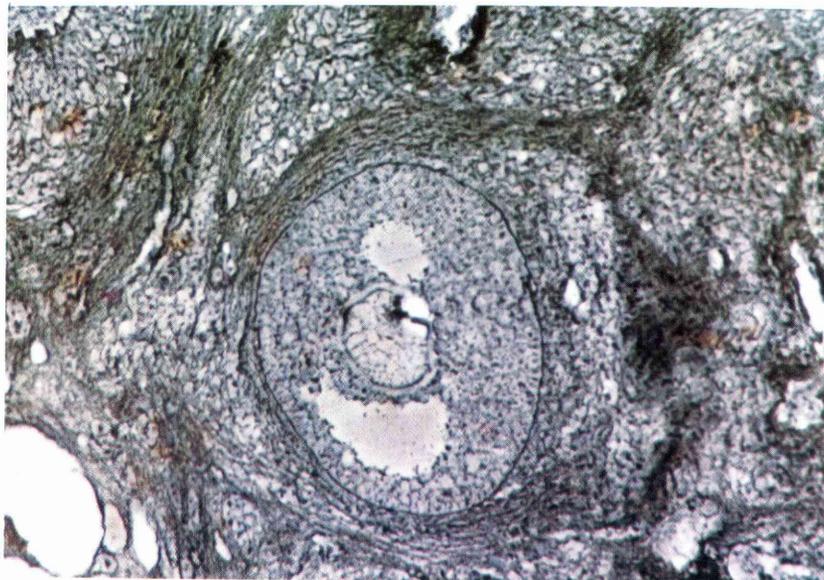


Fig. 15

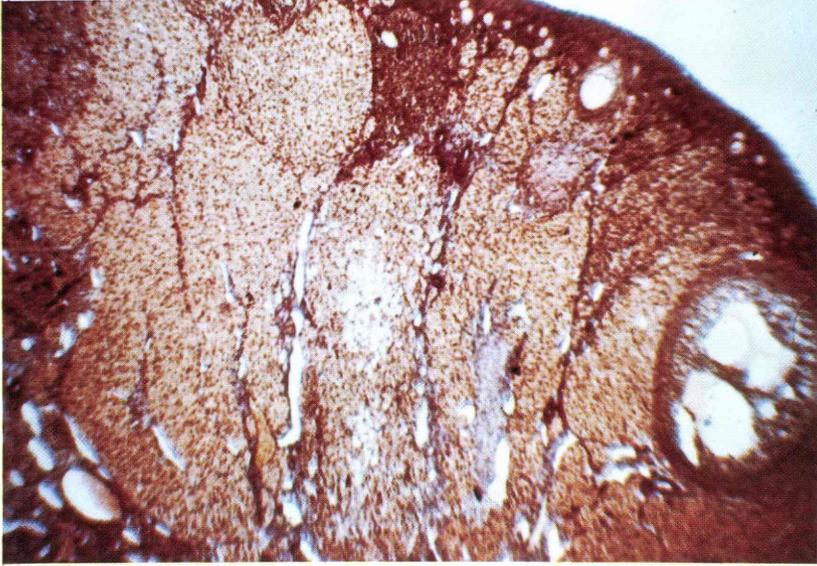


Fig. 16

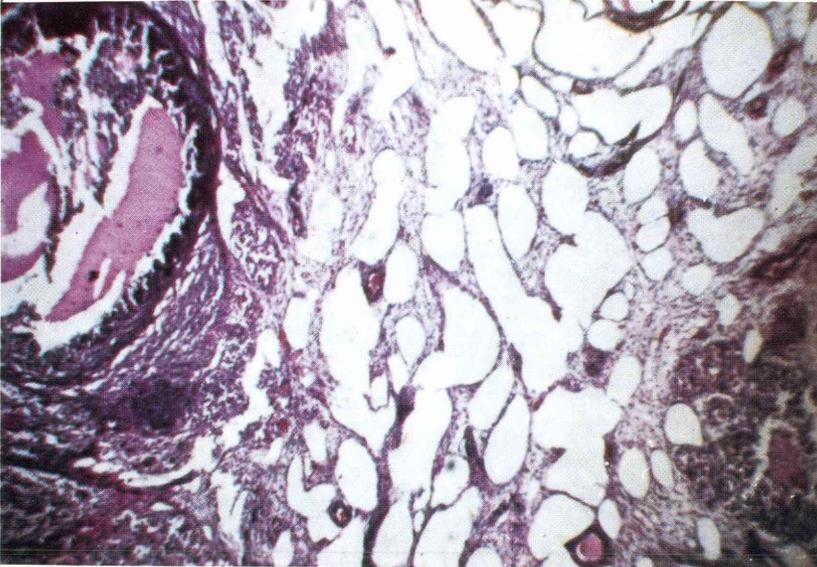


Fig. 17

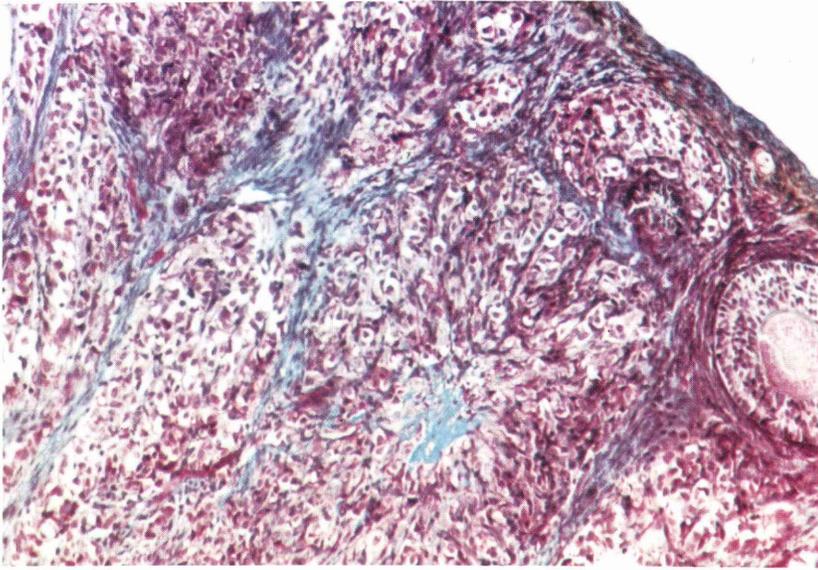


Fig. 18

第 63 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和47年11月18日(土)

場所 阪大病院診療棟(新館)7階第一講堂

1. 男性不妊の統計的観察

— 男性不妊外来2500例についての検討

守殿貞夫, 田中邦彦, 高橋靖昌
石神襄次

(神戸大学泌尿器科)

われわれが, 昭和31年より本年3月までに経験した男性不妊2500例について, その精液所見, 辜丸の組織学的所見, 精嚢腺造影, および男性不妊の原因と考えられる基礎疾患等に関して検討したので報告する.

2. 正常月経周期婦人の Norgestrel 投与時の子宮内膜像について

小畑 義, 東山秀声, 村上 旭
岡田弘二

(京都府立医大産婦人科)

今回われわれは di-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-ene-3-one 0.5 mg と ethinyl estradiol 0.05 mg の合剤を経口避妊の目的で, 正常月経周期婦人に用い, その子宮内膜変化について検討を加え次の如き結果をえた.

実験対象として妊娠可能と考えられた正常月経周期5日目から本剤を1日1錠, 連続21日間投与した.

まず最初, 本剤投与5日目の子宮内膜像は腺は蛇行を示し腺上皮核は紡鐘形を示し, 核分裂像をも認めるが, 本剤投与7日目の子宮内膜像は腺には核下空胞および核上空胞が形成され, 腺上皮核は空胞によつてはさまれたような形態を示す. 間質には乳腫が著明となる. 本剤投与10日目の子宮内膜像については腺上皮は低く立方状となり, 核は円形となつて基底部に扁在している. そして本剤を14日間投与すると腺腔は小さくなり, 腺上皮は円形の核が規則正しく配列してくるし, 間質には脱落膜様細胞と浮腫が著明となつて来る.

以上本剤の避妊効果は, 内膜変化からみて子宮内膜の着床阻止も一因と考えられる.

3. Cyclofenil の排卵誘発機序に関する実験的研究

東条伸平, 林 要, 大沢悦二
(神戸大学医学部産科婦人科学教室)

Cyclofenil F 6066) の排卵誘発効果に就いては臨床的に既に確認されているがその排卵誘発機序については必ずしも明確な結論が得られていない. そこで私共はいくつかの基礎実験を行ない本剤の中枢側並びに taget すなわち卵巣での作用を検討し以下のような成績を得た. なお一部の実験においては Clomiphene との比較検討をも実施している. すなわち垂剝幼若ラットを用い, PMS HCG 誘発排卵時に Cyclofenil および Clomiphene を同時投与した結果, 投与量の如何によつては排卵能を高めること, また Cyclofenil 投与下の下垂体摘除ラット卵巣の3 β -HSD, G-6-P DH., NAP-NAD P-diaphorase 活性は垂剝对照群の夫に比し高いこと, さらに垂剝ラットに外因性ゴナドトロピンと Cyclofenil, clomiphene の同時投与を行なつた結果投与量如何によつては卵巣における gonadotropin 作用効果が高められるなどの成績が得られたことから本剤の卵巣直接作用の存在が予測された. 他方卵巣剔除成熟ラットでは Cyclofenil は FSH 分泌を促進させ, また PMS 誘発排卵ラットにおいて Cyclofenil は血中 LH の放出を促進し, 他方 Clomiphene も LH を放出するがその効果は Cyclofenil に比し弱く, また時間的には Cyclofenil より, より早期に出現するなどの成績が得られた. これらの成績は Cyclofenil の向中枢作用を裏付けるものである.

4. Cyclofenil の排卵誘発作用についての臨床的検討

東条伸平, 林 要, 大沢悦二
(神戸大学医学部産科婦人科学教室)

Cyclofenil を投与した無排卵症例270例の臨床成績の概要について報告する.

本剤の無排卵症に対する排卵誘発効果は無排卵周期症158例中93例, 58.9%, 第1度無月経77例中36例, 46.8% でかなりすぐれた排卵誘発率が得られたが, 第2度無

月経は全例無効であった。

投与型式別にみた排卵誘発率では 400mg 10 日間投与法が優れているように思われる。

本剤投与時にみられる副作用はほとんど臨床上問題となるようなものはない。

現在迄の所誘発排卵による 双胎を 1 例も経験していない。この他 Cyclofenil 療法による妊娠例の流産率は 10%前後であり、また集計出来た 33 例の新生児においては 1 例も外表奇形も認められなかった。

5. 不妊患者の頸管粘液, Huhner test ならびに AIH について

小川 誠, 黄 清照, 都 竹理
倉智敬一
(大阪大学医学部産婦人科教室)

不妊婦人の頸管粘液の量, 性質(色, 羊歯様結晶形成) Huhner test ならびに Miller-Kurzrok test について検討を加えたので報告する。

1. 頸管粘液

不妊婦人の頸管粘液は正常成熟婦人に比べて量が少く, かつ性質も劣るものが多かった。

2. Huhner test

頸管粘液の性質が不良の場合, ほとんどが Huhner test 陰性となり, このような症例には粘液改善のためにホルモン治療が必要で, これが無効の場合 AIH が必要であることを知った。

3. Miller Kurzrok test

頸管粘液が正常であるが Huhner test 陰性となる症例について Miller-Kurzrok test を行ない, このテストが陰性となるものが多いことを知った。一方措しくも Huhner test が陰性となるようなボーダーラインの症例において, このテストが陽性を示すようになることを知った。

なおこのテストの判定を (+) (+) (-) の 3 つの型に分類し, このテストの結果から Huhner test の判定規準の妥当性を考察した。

6. Histocompatibility antigen に対する抗体の胎盤透過性について

第 1 報 正常 γ -グロブリンのラット胎盤透過率の時間的観察

佐治文隆, 小川 誠, 若尾豊一
根来孝夫, 都竹 理, 倉智敬一
(大阪大学医学部産科婦人科学教室)

胎盤には paternal histocompatibility antigen の存在することは既に確認されている。一方妊婦または経産

婦のかなりの者に paternal histocompatibility antigen に対する抗体の存在することも確認されている。それでは妊婦血清中に存在するこれら paternal histocompatibility antigen に対する抗体が胎盤通過の際免疫学的にどのような経過をとるのか興味ある問題である。今回われわれは純系ラットを用い paternal histocompatibility antigen に対する抗体の胎盤移行の様相, あるいはこれらの抗体の妊娠初期の受精卵への移行の割合などを検討する事を試みている。これらの実験に先立ち妊娠ラットに投与された正常ラット γ -グロブリンは時間的にどのような割合で胎児に移行するのか, あるいは母体血中の γ -グロブリンはどのように減衰していくのかを検討して以下の結果を得た。

妊娠ラットに ^{131}I 標識正常ラット γ -グロブリンを投与したところ, 胎児血中への移行は 24 時間でほぼ peak に達し以後 plateau が漸減傾向を示した。一方母体血では Semi log scale でほぼ直線的に減衰していき, その半減期は 20~30 時間であることを知った。

7. 家兔受精卵のラット生殖器官内における生存性 II. 培養部位および培養卵齢との関係

角田幸生, 入谷 明, 西川義正(京大・畜産)

目的: 本実験では家兔受精卵のラット生殖器官内における生存性と, 培養部位並びに培養卵齢との関係を検討した。また家兔の反復過排卵誘起法についても検討した。方法: 過排卵処理ないし反復過排卵処理を行なった家兔卵管ないし子宮より上向性生体灌流法で 1, 2, 4, 8 細胞, 桑実胚および胚盤胞を採取し, これを偽妊娠ラットの卵巣のうおよび子宮に移植し, 48 時間後回収してその分割状態を調べた。また回収卵の一部は, 炭酸ガス培養器 (5% CO_2 , 95% Air, 37°C) 内で培養しその生存性を検討した。結果: (1) 反復過排卵誘起結果; 30~100 日間隔で 2 回目および 3 回目の過排卵処理を行なったが, 各個体間に排卵数の大きなばらつきがみられた。(2) 培養卵齢と生存性; (子宮): 1 細胞卵は 4 細胞~桑実胚に, 2 細胞卵は 16 細胞~桑実胚に, 4 細胞卵は桑実胚に, 8 細胞卵は初期胚盤胞に, 桑実胚は胚盤胞にそれぞれ大部分發育した。胚盤胞は増大せず, 大部分変性卵であった。(卵巣のう): 子宮からの回収卵の状態と大差なかった。(3) 回収卵の生存性; 培養した 29 個の卵のうち 22 個で發育がみられた。

8. 結紮卵管内卵の Zona Shedding に関する検討

浜西正三, 李 文遠, 谷 立夫
林 要, 東条伸平

(神戸大学医学部産科婦人科学教室)

受精卵の透明帯消失に関与する内膜の生物学的意義を究明する手段の一つとして, 正常告娠 L₂ のウイスター系ラットの卵管を, 子宮卵管角で結紮し妊卵の子宮内下降を妨げて, L₃ 午後 8 時以降に開腹, 卵管より主として, flush out 法によつて卵を回収し, 卵の透明帯消失時間, 消失様式などの諸点について検討し, これらの妊娠ラットに L₃ 午前 8 時に estrogen を投与して, その生物学的

意義についても検討を加えた. この結果, i) 正管内でも妊卵は blastocyst まで発育し, 透明帯を消失するが, その時期は正常子宮内下降胚に比して明らかに遅延し, ii) きわめて高率に zona ghost を検出し得たことから, 消失様式は子宮内胚の主なそれである透明帯融解型をとらず, iii) 卵管内妊卵は一般に形態異常卵を数多く認め, L₆ 以降の回収率が著しく減少するとともに, L₈ まででは, 肉眼的に明瞭な卵管妊娠を認め難く, iv) estrogen 投与により, 透明帯消失促進作用, あるいはその薄化融解現象は子宮内で比較的特異的にみられ, 子宮内膜が estrogen 作用下に透明帯を融解する何らかの物質を分泌する為ではないかということが判明した.

第 60 回日本不妊学会関東地方部会

日時 昭和47年12月7日(木)午後2時
場所 三田会館内9階大会議室

1. マウスの過排卵誘起における Gonadotropin の投与量と排卵数との関係-I

遠藤 克, 伊藤雅夫(日大医)
佐久間 勇次(日大農)

先の第17回大会にひきつづき、マウスの過排卵誘起における PMS の投与量と排卵数との関係をさらに、異系統マウスを用いて検討するとともに、両系統間の差についても比較検討したので、その成績を報告する。

供試マウスは、ICR 系および CFW 系の未経産マウスで、マウスはアルミケージに5匹ずつ収容し、餌と水を十分給与し、照明時間は14時間照明とした。過排卵誘起の処置方法は、PMS 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30, 50または100iu を投与し48時間後に HCG 5 iu を皮下投与し、24時間後に殺して卵管内卵子を観察した。

ICR 系マウスの過排卵誘起における排卵数は、自然排卵数14.5±2.64個に対し、2.5 iu で16.0±6.04個、5 iu で19.9±6.24個、10 iu で35.9±13.97個、15 iu で52.3±20.06個、20 iu で56.9±21.75、30 iu で17.7±12.85個、50 iu で4.1±7.31個、100 iu で5.4±4.84個であり、PMS 20 iu までは排卵数が増加したが、その後は減少が認められた。CFW 系では、自然排卵数12.7±1.88個に対して、1 iu で12.8±5.46個、5 iu で22.0±11.25個、7.5 iu で28.3±9.50個、10 iu で33.1±9.69個、12.5 iu で40.1±10.50個、15 iu で26.8±21.93個、20 iu で2.2±1.47個、30 iu で2.8±2.90個、50 iu で3.0±2.57個、100 iu で2.6±2.84個であり、PMS 12.5 iu までは投与量とともに増加したが、その後、ICR 系と同様に減少が認められた。また、卵巣重量は、両系統とも PMS の投与量が増加するのにもなつて卵巣重量の増加が認められたが、PMS 30 iu を最高にその後は、減少が認められた。

以上のように、排卵数は両系統とも、ある投与量まで PMS とともに増加するが、その後は著しい減少を示すこと、また、卵巣重量も排卵数と同様にある投与量までは増加を示すが、その後減少することが認められた。

質問 佐藤 嘉兵(日大農獣)
PMS 30 IU 以上の投与により 卵巣重量が減少してく

るがその原因について、どのように考えるか。

答 現在、検討中であり、まだ知見は得られていない。

質問 高山 精次(日大農)

ホルモン量を増加すると、ある量以上になると排卵数等が抑制される結果が認められるがそれは成熟卵胞は認められるが、排卵が起らないのか否かについて。

特に実験終了時における肉眼所見ではどうであつたのか？

答 PMS の投与量が高い場合の卵巣は血様口胞が目立ち、卵胞は閉鎖黄体に変性すると思われる。

質問 高嶺 浩(農工大)

1) 供試マウスの日齢体重について

2) PMS 投与時は Vaginal cycle のどの stage になされたか。

3) PMS 投与量が 10 IU 以上の場合、HCG の追注なしで排卵が誘起されると思われるが、如何であつたか。

答

1) 日齢は、両系統とも 70~100 日齢のものを使用した。体重は、ICR 系で平均35g、CFW 系で平均34g のものを使用した。

2) 今回は、Vaginal cycle を検討しないで処置いたしました。

3) HCG の追注なしでの排卵数は次のようでありませす。

PMS 1 IU	12.0±3.9
5 IU	19.0±11.1
10IU	41.0±12.6
(CFW 系)	

2. マウスの過排卵誘起における Gonadotropin の投与量と排卵数との関係 II.

伊藤 雅夫(日大医)
窪道 護夫(動薬検)
佐久間 勇次(日大農)

過排卵誘起における、PMS の投与量と排卵数との関係は、PMS の投与量の増加にともなつて排卵数も増加するが、PMS 投与量がある一定量を越えると排卵は抑制されるといわれており、演者らも同様の知見を得て

いる。一方、HCG の投与量と排卵数との関係は、必要以上の HCG を投与しても、排卵数は増大しないといわれているが、この点に関する詳細な検討は少ない。演者らは、マウスの過排卵誘起における PMS と HCG の有効投与量を知る目的で以下の実験を行なった。

方法：供試マウスは、農林省家畜衛生試験場で系統維持されている CFW 系マウスで、いずれも 70~90 日齢の未経産雌である。PMS の投与は性周期の休止期におこない、その 48 ないし 50 時間後に HCG を投与した。排卵数は、HCG 投与後 20 時間目における卵管内卵子を検査し、その数をもつて排卵数とした。

結果：PMS 1 IU 投与区における排卵数は、11.7~14.3 でほぼ無処置の場合と同等の値であり、HCG の投与量が 1, 5, 10 IU と増加するに伴い、排卵数は低下する傾向を示した。PMS 5 IU 区における排卵数は自然排卵数の 2 倍程度の 19.8~25.4 であり、10 IU までは HCG 投与量の増加に伴って排卵数も増加することが認められたが、HCG 投与量が、20 IU と高くなると、排卵数はかえって低下することが示された。PMS 10 IU 区における排卵数は 29.6~47.1 と著しく高く、HCG 投与量が 20 IU と高い場合においても 47.1±12.6 と高い排卵が認められ、HCG 20 IU までにおける排卵の抑制は見られなかった。一方、排卵の抑制が認められる PMS 20, 50 IU 区における排卵数は、HCG 投与量を高くしても、きわめて低く、HCG 投与量と関係なく排卵が抑制されている事が示唆された。以上のように、PMS 20 IU 以上の排卵の抑制は HCG 投与量と関係なく起る事、さらに、HCG の overdose による排卵の抑制は PMS 投与量との関係のもとに起ることが示された。

3. 妊馬血清性腺刺激ホルモンによる家兎の排卵誘起について

石 島 芳 郎(東農大)
窪 道 護 夫(動薬検)
佐 久 間 勇 次(日大農)

妊馬血清性腺刺激ホルモン (PMSG) の静脈注射が成雌家兎の排卵を誘起することはよく知られており、これは PMSG のもつ LH 様作用によつて引き起こされるためと解釈されている。演者らは、性腺刺激ホルモンによる家兎の誘起排卵機構を解明する研究の一環として、体重 1.7kg 前後 (およそ 14 週齢) の若雌家兎を用いて PMSG による誘起排卵を試みたところ、100 IU で 71.4%、200 IU で 100% の排卵陽性率が得られ、成雌と同じように排卵させられることを知つた (第 17 回日本不妊学会)。その後、この誘起作用が成雌と同じような経過をとるものかどうか検討をすすめているが、今回は、

若雌家兎に対し、PMSG 注射がどのくらいの時間で排卵を引き起すかを吟味した知見を報告する。

実験に用いた家兎は、前回同様体重 1.7kg の若雌である。PMSG の投与量は、さきの検討で注射後 24 時間に 100% 排卵誘起できた 200 IU を用いた。家兎に 200 IU の PMSG を静脈注射し、注射後 9~14 時間まで 1 時間おきに 4~5 頭をと殺し、排卵の有無、排卵点、卵胞の状態などをしらべた。

その結果、PMS 注射後 9, 10, 11, 12, 13 および 14 時間の排卵陽性率は 0 (0/4), 20 (1/5), 60 (3/5), 60 (3/5), 40 (2/5) および 80% (4/5)、また、10 時間以降の排卵個体当りの平均排卵数は、それぞれ、3.0, 3.3, 7.0, 2.0 および 6.5 と成績が得られた。以上のように、PMS 注射後の排卵時間は、早いものでは 10 時間、遅いものでは 14 時間たつてもまだ排卵しないというように個体差がみとめられた。しかし、排卵数を加味して考えると注射後 12 時間および 14 時間の排卵数は、すでに排卵完了 (注射後 24 時間の排卵数 6.7 に近い) とみなせるものであつた。したがつて PMS 注射後の排卵は、早いものでは 12 時間、遅くとも 14 時間で大半は完了すると思われた。こうした傾向をみると、今回のような若雌の誘起排卵作用も、成雌の場合と同じような経過をとるとみられるが、この点はさらに検討を加えたい。

質 問 佐 藤 嘉 兵(日大農・獣)

1. PMS 200 IU 投与 24 時間、以降に PMS を追注射し、第 1 回目投与による発育卵胞に対する排卵反応をしらべているか。
2. 家兎の卵胞発育に必要な PMS の作用時間について検討したか。

答 石 島 芳 郎(東農大)

1. PMS 投与 24 時間以降に PMS を追注射して観察した経験はございません。
2. 卵胞発育に必要な作用時間はまだ検討していません。ただ、排卵にみちびかれる卵胞に対する作用は、今日のデータが示しているように PMS 注射後 1 時間で 60%、14 時間で 80% に排卵を起していることから、短時間であろうと思われます。

4. C57BL/6 マウスの排卵反応に対する Prostaglandin 2 α の効果

伊 藤 雅 夫(日大医)
窪 道 護 夫(動薬検)
猪 貴 義(家衛試)

Pharriss らは、性腺刺激ホルモン (GTH) の生物活性に対する Prostaglandin 2 α (PGF 2 α) の作用効果を検討し、GTH 処理による過排卵誘起反応に対して、

卵巣重量の減少、排卵数の低下を惹起すること、PMSGの子宮重量増加作用を増強すると報告している。

しかし、Pharries とも報告しているように GTH の生物活性に対する PGF 2α の作用効果は研究者によって異なった結果が得られ、一致した結論は得られていない。

私達は今回、近交系マウスを用いて、GTH 活性に対する PGF 2α の作用効果について検討したところ、次の成績を得た。

材料：試験動物は C57BL/6 の成熟雌マウスを供試した。GTH として HCG と PMSG 標準品を用いた。方法：発情休止期の午後 1 時に PMSG 10 I.U. 注射、50 時間後に HCG 10 I.U. 注射、HCG 注射後、2 時間目に PGF 2α 、500 μ g 注射、24 時間後に解剖した。結果：GTH 処理による C57BL/6 の排卵反応に対して、PGF 2α は排卵数に影響を与えなかったが、卵巣重量は有意に減少し、下垂体重量は有意に増加した。しかし、子宮重量は有意の増加を示さなかった。

これらの結果から、PGF 2α は GTH の卵巣ホルモン分泌作用を変化させるものと推測されるが、さらに詳しい検討を加える予定である。

質問 高 嶺 浩(農工大)

下垂体重量増大などの効果は PGF $_2$ の下垂体に対する直接作用か、それとも卵巣を介しての作用と考えられるか。

答

現在、検討を加えております。

質問 阿 美(群大婦人科)

①追加 われわれも 2 年前同様の実験を行ない子宮重量、甲状腺重量の有意の増加を認めております。

②甲状腺重量については検討されておりましたか？

③先生の一番支持される luteolysis の mechanism は？

答

②今回は、下垂体、卵巣、子宮について検討しました。

③今回は luteolysis の mechanism について検討いたしておりません。

5. 卵胞の発育にともなう顆粒細胞の役割について

高 山 精 次(日大農)

臼 井 和 哉(東大農)

演者等はすでに卵胞の発育および排卵のメカニズムを明らかにする目的で一連の研究を進め、その大要を明ら

かにした。

今回は特に卵胞の発育にともなう卵胞液成分の変化について幾つかの知見を得たので報告する。まず卵胞の発育にともなう卵胞内に著しく液体が貯留するメカニズムを明らかにするために、大きさの異なる卵胞の卵胞液を取りその浸透圧を測定した結果、卵胞の発育にともなう著しく浸透圧が高まることを認めた。そこで浸透圧を変化させる物質について種々検討したところ、卵胞液中に多量に存在する Hyaluronate の質的变化によるものであることを認めた。すなわち卵巣および卵胞液の MPS を分別定量した結果、Hyaluronate, Heparitin monosulfate, chondroitin sulfate, Heparin および Kerato sulfate からなり、その中で特に量的にも多く含まれ、かつその量が卵胞の発育にともなう顕著に変化することを認めた。

そこで Hyaluronate を中心とする MPS を水解する酵素の存在の有無を明らかにするため種々検討した結果、その酵素化学的性質から Hyaluronidase の存在を明らかにした。

また本酵素の作用の結果産生するオリゴ糖を卵胞液について定量した結果においても酵素活性ともよく一致し、その量が顕著に増加することを認めた。さらにこれ等のオリゴ糖は β -Glucuronidase により水解され Glucosamine と Glucuronate になり著しく蓄積することを認めた。その結果、卵胞液の浸透圧の変化は主として MPS 特に Hyaluronate の水解にともなう低分子物質によるものと考えられる。

また、一方ではそれ等酵素および MPS が如何なる細胞成分により産生されるかを検討した結果、卵胞内に存在する顆粒細胞で産生され、顆粒細胞は卵胞の発育の課程で変性破壊し含有物質を卵胞液中に放出することを認めた。その結果、卵胞内へは血液の液体成分(全蛋白画分)が速かに浸透し卵胞液は顕著に増量するものと考えられる結果を得た。

質問 石 飛 文 雄(農工大)

牛血清を免疫されておりますが特に血清中の γ -globulin に対する抗体は作られてないでしょうか？

答

牛全血清蛋白質を家兔に免疫しているので血清蛋白成分の全てが Antigen として用いていることになりました。

質問 石 田 一 夫(新潟大農)

卵胞液の生成起源について御教示下さい。

答

卵胞液の生成機序については十分明らかでないが、卵胞液の成分についてみると、一つには顆粒細胞成分と一

方では体液特に血清成分が卵胞内に移行するので主として両成分からなるものと考ええる。

質問 高山 精次(日大農)

Hyaluronidase の免疫学的検討で少なくとも 3 本以上沈降線が認められると云うことであるが、それは Hyaluronidase に幾つかの質の異なる酵素が含まれる結果ということでしょうか？

答

今回使用したヒアルロニダーゼは、精巢および精巣上体より純化したものであるのでヒアルロニダーゼの他組織由来のものが含まれているのではないかと考えております。

6. 高齢未経産マウスの繁殖能力の低下について

北 徳, 猪 貴義(家衛試)

マウスの産子数は、繁殖適齢期以後加齢にともなつて減少することが知られている。これまでに、その原因としては、排卵数、着床数の減少ではなく、着床後の胚死亡増加であることが示されている。これに対して老齢動物では卵巣機能が低下していることが示されており、加齢にともなう産子数減少に対して、胚死亡の増加のみでなく排卵数減少もその一因となつていることが考えられる。

そこで、CFW系の90~120日齢と250~280日齢の未経産♀マウスについて繁殖能力の比較を行なつた。交配には90~120日齢のを♂用い、交配比は4:1とした。

交配にさきだつてスメアにより性周期を観察したが、性周期には大きな差は認められなかつた。交配後14日間の交尾率は高齢♀89.5%、若♀93.8%、妊娠率86.8%:97.6%、分娩率100%:100%でこれらには有意差は認められなかつた。しかし、異常分娩率では高齢♀55%、若♀0%で差が認められた。以下高齢♀、若い♀の成績を示すと、妊娠日数20.3:19.0日、排卵数10.9:13.7、着床数10.1:13.9、妊娠17日生存胎子数7.2:13.3、産子数7.2:13.4、着床後胎子死亡率25.6%:4.5%、妊娠17日胎盤重0.14g:0.12g、生存胎子重0.89g:1.06g、生時体重1.7g:1.6gとなつておりいずれの場合も高齢♀と若い♀との差は有意であつた。また妊娠0日と17日の卵巣、下垂体重量は、妊娠のいずれの日においても、卵巣は高齢のものが有意に小さく、下垂体は高齢のものが有意に大きかつた。

以上のことから、CFW系の250~280日齢の高齢未経産♀マウスでは、発情、交尾、妊娠に至るまでの性的能力を維持するに十分な生殖系機能は維持し得ているが、すでに排卵数は減少しており、着床後の胎子を維持し胎子成長に十分な栄養を供給する能力に低下を示している。また異常分娩が高率に起つていることが明らかと

なつた。また、正常に分娩し得てもその泌乳能力は低下していることが推察された。

質問 佐藤 嘉兵(日大農獣)

子宮の老化による胎児死亡が考えられないか。また、老化による子宮機能の減退による卵巣機能への抑制影響は考えられないか。

答

◎胎子死亡の増加については、卵巣機能低下、および、子宮機能低下の両方が原因となつていることが考えられます。

◎老齢動物の卵巣機能が低下していることは、これまでに多くの報告によつて知られておりますが、なぜ卵巣の機能が老化によつて低下するのかについては検討しておりません。ただ卵巣それ自身としての老化による機能低下および他の器管の老化の影響による卵巣機能の低下の両方が考えられるものと思います。

質問 鈴木 秋 税(慶大産婦)

①老齢マウスと若いマウスとの排卵後の卵のViabilityには違いはないか。

②老齢マウスといえども排卵して着床していくというホルモン環境が働いている状態で卵巣機能が低下していくことの原因をどう考えるか。

質問 館 鄰(東大理)

1) 着床数を初期(例えば妊娠5~6日)と、後期(例えば妊娠17日)で比較されましたでしょうか？

2) 低下した出産仔数を卵巣ホルモン投与で回復することが出来ましようか？

3) 子宮における脱落膜形成能の変化が、繁殖低下の原因の一つになつている可能性はありませんでしょうか？

7. 抗ウシ精液家兔血清のウシ頸管粘液精子受容性に及ぼす影響について

石飛文雄, 高嶺 浩(東京農工大・家畜生理)

ウシ精液(全精液・分離精漿・分離精子・洗滌精子)を用いて家兔を免疫して得られた家兔抗血清の性状を検討するとともに、ウシ発精期頸管粘液の *in vitro* における精子受容性に及ぼす影響について検討した。

I. 抗血清の抗原性状ならびに血清学的性状は、

1) ウシ精液抗血清の反応の場の形は矩形をなし、その場の中でヒアルロニダーゼ(以下 H-ase)抗体は複雑反応系でみられるような場の形を呈した。

2) ウシ精液抗血清は H-ase と少なくとも 3 本以上反応し、H-ase と反応する抗体は吸収されにくかつた。

3) 洗滌精子抗血清は、ウシ精液、精漿および H-ase と反応し、H-ase 抗血清はウシ精液と少なくとも 3 本以

上反応し、H-ase 抗血清はヤギ精液とのみ反応し、ブタおよび家兎精液とは反応が現われなかった。

4) H-ase 抗血清の反応の場の形は、さきに検討したウシ精液抗血清における H-ase 抗体の場の形と一致した。

5) ウシ精液抗血清の赤血球凝集反応は、ウシ精液感作血球では40,960倍まで、H-ase 感作血球では10,240倍まで凝集がみられ、ウシ精液抗体中にかなり H-ase と反応する抗体があることを示した。

6) ウシ精液抗血清について H-ase の皮内拡散反応による活性阻害を検べたところ、抗血清16,384倍稀釈まで完全に抑制がみられた。

II. 抗血清を発情期頸管粘液に添加したときの頸管粘液精子受容性は、

1) ウシ精液抗血清の添加により精子受容性は低下したが、H-ase で吸収した抗血清は影響なく、また、未吸収抗血清添加頸管粘液にさらに H-ase を添加することによっても精子受容性は低下をきたさなかつた。

2) ウシ洗滌精子抗血清の添加は精子受容性にほとんど影響はみられず、

3) H-ase 抗血清の添加は精子受容性の低下をもたらした。

III. このようなことから、一部の不妊牛における低調な精子受容性と H-ase の頸管内適用効果に鑑み、抗精子 H-ase 抗体の関与の可能性が示唆される。

8. ハムスター卵子の着床について

石田 一夫(新潟大農)

ハムスター (*Mesocricetus auratus*) の卵子の前着前後における組織学的観察は、1945年、GRAVES によつてはじめて報告されたが、引き続いて WARD も詳細な観察を行なつている。このたび、hematoxylin eosin 染色と alcian blue-PAS 多糖類染色をほどこしてしらべたところ、いくつかの知見が得られたので報告する。

1. 分化卵子(排卵後3日3時間)の透明帯外層は PAS 陽性多糖類、内層は alcian blue 好性の酸性多糖類からなつていた。

2. blastocyst (3日6時間)において、透明帯は消失するが、alcian blue 好性の物質が trophoblast に付着して残つていた。

3. blastocyst が反子宮間膜の implantation cup に陥入すると、胞胚腔が拡大して trophoblast は扁平化し、付着していた酸性多糖類は完全に消失した。この時期における卵子周辺の子宮液は PAS に弱い反応を示した。

4. blastocyst は ICM 側から implantation cup に入るが、間もなく、およそ180度回転する。

5. trophoblast 性巨細胞が子宮上皮を浸蝕して子宮内膜に卵子が埋没すると、好虫球の浸潤がおり、卵筒形成初期には出血が随伴する。赤血球は餅状化して PAS 陽性になつている。

6. 第1次および第2次脱膜帯には、ラットにみられるようなグリコーゲンの出現はみられず、空胞化した脱膜細胞が出現する。この空胞はおそらく脂質であろう。

なお、マウスの blastocyst が子宮上皮に接触する時期にみられるといわれている primary invasive cell (WILSON & SMITH, 1970) や special isolated cell (MULNARD, 1970) は、ハムスターでは発見出来なかつた。

質問

1) 追加 マウスにおいて Finn と Dawn ネズミにおいて、Tachi 等が電顕観察から Wilson Body は退化変性した子宮上皮細胞ではないかと示唆しており、Wilson と Swith も最近それを認めているようです。Wilson Body の実体についてはまだ疑点がありますが、マウスとネズミにおいては、始め Wilson が唱えたような積極的な役割を持った細胞体ではないのかというのが現在のコンセンサスだと思われまふことをつけ加えさせていただきます。

2) ハムスターの着床卵が回転する際、上皮細胞とトロホプラストの microvilli 間の interaction はありますでしょうか? Kirby はマウスで、着床後、トロホプラストは静止している間に embryonic cell が、移動して、その結果 blastocyst の ab-embryonic pole が子宮の antimeometriad に接着するという極性が生ずるのだというモデルを提示していますが、ハムスターではそのような可能性がございませうでしょうか?

9. 走査型電子顕微鏡による性管ならびに性細胞の表面構造の観察

伊藤武夫、鈴木秋悦、関 賢一
浜田光磨(慶大産)

藤原 達 司(慶大電顕)

走査電子顕微鏡の出現によつて組織や細胞の表面構造を立体像として超微のレベルまで観察出来るようになり、広く医学の各領域へ応用されるようになりました。

今回、科達は生殖の内部環境としての性管 (Reproductive Tract) および性細胞の表面を走査電子顕微鏡にて観察したのでここにその一部を報告します。

①原理. ②鏡体.

③方法、試料を4°C 生食にて洗う。2.5%グルタルアルデハイドにて24時間固定する。0.2M 蔗糖にて24~

48時間洗う。1%オスミック酸にて2時間後固定する。エタノールおよびアセトンにて脱水。空気乾燥。カーボンおよび金蒸着。

④対象、家兎およびヒトの性管および性細胞。家兎卵管采は線毛におおわれており分泌細胞が外面に出ないほどである。ヒト卵管膨大部では線毛細胞と分泌細胞は1:2~3の割合で見られる。線毛はヒダの頂点にやや多く、底部では少ない。初期の方法としてホルマリ固定のみで走査電顕にて観察したが、線毛が柔らかい感じを受けた。卵管峽部では線毛細胞はさらに少なくなっている。子宮内膜は、家兎排卵直後では比較的平滑で線毛細胞の不均等な集団が子宮腺開口部近辺に見られる。排卵後6日目では線毛は消失し、分泌細胞は膨化し融合して見える。ヒト内膜の線毛とは少なく、ただ子宮腺開口部近辺には集まっているようである。子宮外妊娠の際の内膜細胞の一部に形の大きな突出した細胞が見えた。腔壁の扁平上皮は角化傾向を表わしていた。

卵子。家兎未受精卵の透明膜上に精子が見える。透明膜を除去した卵子。胞胚のトロフォブラストの内面の表面、および外面の表面。

精子。ヒト精子の形態。

以上のように科達は性管ならびに性細胞の表面を観察して来ました。今後さらに細かい検討を加え、方法としては固定法の比較、および乾燥法の比較等を進めてゆきたいと思つています。臨床的には各病態像と比較検討をしてゆきたいと思つています。さらに実験的には、精子の内部環境としての副睾丸にはじまる精管(spermatid cord)の表面構造あるいは、卵子の受精前後における表面構造の変化なども明らかにしてゆきたい。

鈴木先生に対して

(1) 老齢卵巣から放出された卵子は異常発生する頻度が高いことがゴールデンハムスターにおいて示されてお

ります。しかし今回の結果では排卵数に対して着床数は減少しておりませんので、今回用いた日齢のマウスでは卵子の Viability に大きな違いはなかつたものと考えております。

(2) 卵巣それ自身の老化とその他の生殖系機能低下からの影響などの原因が推測されますがこのような時期に内分泌状態がどのような状態にあるのか検索しなければ明らかにならない問題と思われま

10. 鳥類繁殖における環境光周期と光受容器

本 間 運 隆

(東京大学農学部・家畜生理学教室)

鳥類においては、自然条件下における繁殖期は年一回に限られるものが多く、これが主として日長に依存したものであることが知られている。人工照明下で光と繁殖との関係をしらべたところでは、重要な因子は1日内の明:暗比であつて、照度はあまり重要ではない。

外界の明暗に対する動物の反応を決定しているのは、動物がその体内にもつている概日リズム(Circadian rhythm)である。したがつて単なる明期の長さの調節で、生殖性の活動を支配することはできない。

外界の明暗変化を読みとるのは、哺乳動物においては網膜のみであるが、鳥類以下においては、脳が直接光受容を行ない、その部位も単一ではない。少なくとも生殖活動の発現に関しては、網膜の関与は無視しうる。しかしながら繁殖の他の相、すなわち維持および停止の光支配においては網膜系の関与が必要である。

このように、異なつた光受容器が併存し、それぞれが繁殖期の中の異なつた相において主役を演じていることは、今後環境要因が繁殖に及ぼす効果を研究する上で、興味ある課題であらう。

昭和 47 年度第 17 回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録

会 期 昭和47年10月12日 (木)・13日 (金)
 開催地 高知市
 会 場 第1会場 高知新聞放送会館 5 階ホール
 第2会場 高知電気ビル 8 階ホール

シンポジウム I

1. 卵着床の細胞生物学的研究

館 鄰, 館 澄江
 (東京大学理学部動物学教室)
 H.R. リンドナー
 (イスラエル国ワイツマン研究所
 バイオダイナミックス部門)

哺乳動物における卵着床は、細胞生物学的に種々の興味ある問題を含んでいるが、その研究は比較的最近に至る迄十分に成されていなかったと言えよう。胚のトロフォブラスト細胞と、子宮上皮細胞が、互に遺伝的に異なるにも関わらず近密に接着し、分娩に至る迄免疫学的反応で拒絶されないという事実は、多くの生物学者の興味をひき、様々の理論が提唱されて来た (Medawar, 1953; Larsen, 1961; Billingham, 1964; Kirby et al., 1964; Billingham, 1969等)。又一方、卵着床に伴う脱落膜腫の形成の過程を、ホルモンの影響のもとに成される細胞分裂の制御の問題としてとらえる研究の最近注目をひき始めている (Zhinkin and Samoskina, 1967; Finn and Martin, 1967; Tachi, Tachi and Lindner, 1972)。

われわれは過去に、ネズミにおける初期卵着床の電子顕微鏡的観察を行い (Tachi, Tachi and Lindner, 1970), 1) トロフォブラスト細胞と子宮上皮細胞膜の間に, tight junctions (Zonulae occludentes) が形成されること, 2) トロフォブラスト細胞膜と子宮間質細胞膜間は100~200Å であり, Kirby 等 (1964) の提唱したリポ糖蛋白による免疫学的障壁と考えられるものは見られないことを記載した。

一方、脱落膜形成には、プロゲステロンとエストロジェンの作用による子宮内膜の“priming”が必須の条件であるが、その機構の一部として、1) プロゲステロンによる上皮細胞の分裂抑制と、2) プロゲステロンによる間質細胞の活性化と、ひき続いて起るエスト

ロジェンによる細胞分裂誘発があると考えられる。凍結乾燥切片法 (Stumpf and Roth, 1969) を用いた実験の結果、1) プロゲステロンは子宮上皮細胞のエストロジェン、レセプターを不活性化すること、2) プロゲステロンは、内膜間質細胞の仁小体の活性を高め、RNA前駆体の生産の制御をしているらしいことが推論された。

2. 胞胚の超微細形態と核酸、蛋白生成能

鈴木秋悦
 (慶応義塾大学医学部産婦人科学教室講師)

着床機構の動態に関する問題の解明は、妊娠の成立機序を明らかにする上で、非常に重要な因子となることは、Preimplantation 期における卵子ならびに受精卵の初期発生過程に関する、われわれの実験成績からも明らかである。着床という現象が、只単に、卵管および子宮腔内での受精卵の発育分割過程の終結としての受精卵の子宮内膜の侵入という、物理的な現象にとどまるものではないことは、過去における、この領域での多くの優れた業績によつて明らかにされてきている。

われわれは、初期発生過程から着床環境に至る実験的研究を通じて、胞胚に至る受精卵の成熟機構を in vivo ならびに in vitro で、これを究明してきているが、本シンポジウムにおいては、特に、胞胚の形態に関しては、光顕、電顕ならびに走査電顕による観察を報告、更に、機能面のアプローチの1つとして、胞胚において核酸・蛋白前駆物質の取り込みに関する実験を、光顕ならびに電顕レベルでのオートラジオグラフィで分析し、Preimplantation 期の胞胚における核酸、蛋白質合成のパターンについて、ある程度の傾向を知ることができたのでこれについて報告したい。

胞胚の超微細形態については、着床前期のラット、家兔の胞胚について観察し、とくに家兔受精卵については、トロホブラスト細胞と Inner cells への分化を間歌とする目的で8細胞分割卵期から桑実胚、胞胚に至る過

程を経時的に分析した。

核酸、蛋白前駆物質の取り込みに関する実験に関しては、ラットを用い、遅延着床、正常着床期の胞胚を比較検討した。

3. 着床前後における兎胚盤胞の物質代謝について

菅原七郎

(東北大学農学部家畜繁殖学教室)

着床界面における胚盤胞の物質代謝をその発生の場と対比しながら卵巣ホルモンとの関係について、ラットにおける私たちの研究を中心に述べる。

まず、①胚盤胞の形成時期とその特性について各種哺乳動物卵子と比較した。兎胚盤胞は他の動物卵子と異なり、胚盤胞の成長や分化が早いし、透明帯の消失もマウス、ラットとは異なり着床後開始後に取れる。

②胚盤胞の呼吸代謝は1細胞期～桑実期までの呼吸能の2～4倍に増大するし、着床直前では数10倍以上もその活性が高くなる。

③胚盤胞はその成長と共に胚盤胞腔中に液と各種物質を蓄積していく。例えば、兎胚でグルコース、乳酸、ピルビン酸、 α -ケトグルタル酸、VFA の濃度は着床が開始する時期で急激に増加する。またアミノ酸ではグリシン、アラニン、グルタミン酸、セリン、トレオニン、バリンが主なもので全アミノ酸の90～95%を占めた。上記の各種物質は子宮分泌液や血清濃度と比較して2～5倍も高い。このことは活性吸収していることを示唆している。

胚盤胞腔液中の蛋白質成分の出現も日齢によつて特異性があり、着床開始前6日齢ではアルブミン分画のみで以下7 $\frac{1}{2}$ 日齢から血清分画と同じものが同定された。

④前記の如く、分析結果にもとづき、アイソトープ標識化合物を用いて、胚への物質の取込みを調べたところ、明らかな活性吸収のあることや、この取込みは卵巣ホルモンと密接な関係において営まれていることが判った。

⑤以上の研究から卵巣ホルモンが胚の代謝に直接に作用していることを示唆されたので³H-progesterone の胚への uptake をみたところ、明らかに embryonic matter に取込まれることを認めた。胚に対する progesterone の作用機序について考察を加えた。

4. 家兎胞胚の2, 3の知見=主として Moog 法を利用した成績について

岩城章(東邦大学産婦人科)

家兎胞胚の組織学的検索に適した Flat-mount tech-

nique を Moog および Lutwak-Mann は考案したが、われわれは同法を利用して³H-Thymidine Autoradiograph を作製し、次のような成績を得た。

胞胚の³H-TdR の uptake は強く、その Labeling index は Trophoblast で70～80%、Embryoblast で50～60%である。また Tc, Ts はそれぞれ前者で7.5, 4.5時間、後者で13.2, 7時間であった。30～60分程度の Pulse labeling では種々の培養液中における取り込みに差は認められなかった。また4.5～6.5日の間の胚齢差による相違も著名ではなかった。

³H-TdR の濃度を0.1 μ c/ml とした場合、Autoradiograph 上に明瞭な銀粒子を得るには最低12分の labeling を要した。一方³H-TdR 中で2分培養した後、³H-TdR free 中で58分培養した場合には、明瞭な uptake がみられ、10分 labeling + 50分培養例では60分 labeling の場合とほとんど同様な取り込み状態であった。この結果から³H-Thymidine はごく短時間内に胞胚腔内に入ると考えられる。しかし実際に銀粒子としての像を呈するまでに、ある程度の時間を要するのは、この Stage においても Tr. 細胞には DNA 合成のための前駆物質が多量に pool されているのかもしれない。

また³H-TdR の胞胚腔内への移動に際しては、透明帯の存在は若干妨げとなっているが、1度胞胚腔内に入った Thymidine の Medium 中への流出を防止しているのではないかと思われる所見を得た。

胞胚の細胞は正常な形態のまま labeling した場合は、どの部分においても平均した取り込み状態であったが、細胞部分のみの際にはこの平均性を失い、強く取り込んだ部分が局所的に散在しており、まったく uptake のない部分がかかなり広範囲に認められた。この局在性は軽度の Collapse をおこした胞胚にもみられるので、両者に共通する条件が局在性をおこす原因と思われる。

すなわち正常な胞胚においては、細胞群は内側に多量の胞胚液を含有し、ある程度の圧力を受けながら全体として球形構造を保っており、この際は規則的な細胞増殖を示している。この特長的構造がくずれた時が共通する条件である。

5. 胞胚の形成と組織化学的变化

石田一夫(新潟大学農学部畜産学科)

ほ乳動物の卵子は動物の種類によつてグリコーゲン蓄積型、脂肪蓄積型および両者を蓄積している型に分類することができる。このたびは、グリコーゲン蓄積型に属しているハムスター (*Mesocricetus auratus*) の卵子について、分割球が分化して胞胚が形成される状態を詳細

に観察し、組織化学的变化について調べたのでその結果を紹介する。

排卵後64時間から80時間にかけて子宮内にみられる卵子の種類は、8細胞卵子、分化8~16細胞卵子および胞胚で、分割球の分化時期は8細胞期の末期であることが確認された。8細胞卵子は排卵後71時間頃まで存在していた。分化8細胞卵子は排卵後70時間から76時間に出現し、4個の球形の細胞 (inner cell) とそれらをとりまわっている4個の扁平な細胞 (trophoblast) とが区別された。これら2種類の細胞の間に、小さい間隙が認められた。分化16細胞卵子は排卵後74時間から77時間にいたるきわめて短い期間に限って出現し、卵子全体が小型化し扁平となつて観察された。胞胚は排卵後76時間から出現した。小型の分化16細胞卵子は胞胚腔の拡張によつて再び大型化した。

8細胞卵子において、phosphorylase 反応はいずれの分割球も陽性であつたが、分化直前に4個の分割球の酵素反応が消失した。分化卵子においては trophoblast に限つて微弱な反応がみられた。胞胚には酵素反応はまったくみられなかつた。UDPG-glycogen transferase は8細胞卵子ではみられたが、分化卵子および胞胚ではまったく認められなかつた。これらはグリコーゲンの減少と平行していた。acid phosphatase は8細胞卵子の分割球では弱い反応を示していたが、分化卵子の inner cell にきわめて強い反応が現われた。これに対して、trophoblast の反応は微弱であつた。胞胚においても類似の像が観察された。alkaline phosphatase はいずれの時期の卵子においても強い反応を示し、inner cell と trophoblast との間にも差はなかつた。adenosine triphosphatase は細胞質の周囲にみられたが、時期的変化はなかつた。glucose-6-phosphatase と 5'nucleotidase はともに基質特異性がなく存在を確認できなかつた。esterase は8細胞卵子には弱い反応がみられ、分化卵子と胞胚では trophoblast にのみ反応が残存していた。dehydrogenases は8細胞卵子においては malate, lactate dehydrogenases が強く、isocitrate, β -hydroxybutyrate, glutamate, α -glycerophosphate dehydrogenases は弱く、succinate, glucose-6-phosphatase dehydrogenases は痕跡的であつた。分化卵子において、malate, lactate, β -hydroxybutyrate, α -glycerophosphate dehydrogenase 反応は trophoblast では8細胞卵子の分割球の反応と変らなかつたが、inner cell では低下した。その他の dehydrogenase は両種の細胞の間で反応のちがいはみられなかつた。胞胚においても分化卵子と同様な酵素反応の動態が認められた。RNA は分化卵子と胞胚には多量に認められた。

シンポジウム II

1. 家畜の卵巣囊腫について

蘭 守 竜 雄

(大阪府立大学農学部獣医学科)

家畜の卵巣囊腫 (以下 Ov. Cyst) はウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、ネコ等の動物にいずれも存在するが、もつとも頻発して不妊の原因となるのはウシ (乳牛) とブタである。

これらの囊腫は Follicular Cyst の性格をもつものであるが、一部黄体化が進行している Luteal Cyst も数少ないながら存在する。また小胞性多房囊腫もウシには時々散見される。

ウシを例にとつて以下主として述べると、これらは発情から排卵に移るさいに、排卵に達しないで、未排卵のまま存続する形で Ov. Cyst の形成が始まる。

囊腫壁の変性は、先ず卵細胞の脱落が10日以内くらいに起り、次いで顆粒膜層が変性して菲薄化し、やがて消失してしまうものが屢々である。内茨膜層も菲薄化する方向をたどるものと、やや肥厚するようなものがあるが、前者では空洞化、線維化等の変性を示しやすく、後者では層の深部に黄体組織の形成を示すものが多い。これらに組織的な検討を加えると共に、Histo-chemical な探索をウシとブタの囊腫壁について実施した結果、次のような結果を得た。

ウシとブタの Ov. Cyst を上記の検索を通じて4型に分類できた。I型からIV型へは壁の変性を通じて程度の進行したものをいちおう考えられる。Histo-chemical な探索では、8種類の Enzyme 系を用いたが、ここでは ALP と G 6 PDH, β -ol DH の結果を引用した。

両家畜ともに、ほぼ類似した組織像と組織化学像を呈したが、両者とも I—IV型を通じて正常卵胞に比べて Enzyme Activity の減退が見られた。ただし、主としてIV型の黄体化を起している部分での Enz. Activity はきわめて強く発現した。

ウシにおいて卵胞無発育性のもの (卵巣静止) に3000 MU 程度の HCG を投与 (全身性) したり、発情予定の4、5日前に発情と排卵の遅延を期待して Progesterone の水性懸濁液 (P : 400mg) を注射するとき、発情卵胞が排卵せずに囊腫に転化する例が時々起ることを認めた。

これらの Ov. Cyst の内分泌的背景についての解析は現在まで十分に明らかにされていない。

治療には発生後あまり日を経ないもの (約45日未満の

もの)ではFSH,未分別の下垂体前葉剤,HCG等のかなりの大量投与で70%近い治癒が望めるが,陳旧で大型のOv. Cystは治癒し難い。また治癒したもので再発するものが,時々起っている。

2. 不妊症睾丸の組織学的内分泌学的検討

熊本悦明,寺田雅生

(札幌医科大学泌尿器科学教室)

演者らは不妊症睾丸の組織学的検討として精細管内細胞数の変動を市川熊本分類と対比した。Radioautographyにより不妊症睾丸組織の精細胞DNA合成能につき検討を加え,次に血清FSHとSpermatogenesisとの関係およびLeydig組織機能をみる目的でRapid HCG Testを行った。

1) 精細管内細胞数の分析

Germinal CellをSpermatogonia, Primary Spermatocytes, Secondary Spermatocytes, Spermatidsの4段階に分け,各々の細胞数を算出した上で,同時に計算したSertoli細胞で割り,これをGerminal Cell Indexとした。このGerminal Cell Indexで精細胞消失過程をみると,市川熊本分類のうち,高度障害例ではIndexは低くなってくる。各段階別精細胞の消失過程は組織障害が強くなるに従いSpermatidsから消失し,次いでSecondary Spermatocytesが減少してくるが,Spermatogonia, Primary Spermatocytesは高度障害例においても,比較的良好に保持されていた。

2) 精子発生不全例のDNA合成能

不妊症睾丸組織の精細胞DNA合成能をみるためにRadioautographyにより ^3H -Thymidineとりこみ率を検討した。 ^3H -Thymidineとりこみ精細管率からみると組織障害高度例では,とりこみ率が悪く,とりこみ精細胞数も低下していた。精子数と ^3H -Thymidineとりこみ細胞数とは相関を示さず,とりこみ精細管率とはよい相関関係を示した。またTotal Germinal Cell Indexととりこみ精細管率とも相関し,このことは精細胞減少例ではDNA合成精細管も減少していることが考えられる。また,DNA合成精細管が減少していると,精子数も減少しているものと考えられる。

3) 精子数発生不全例の血清FSH

FSHを2抗体法によるRadioimmunoassayで測定した。Azoospermiaでは上昇を示し,oligospermiaでも一部高値を示した。組織所見との関係は中等度精子形成不全型より悪い組織所見3例に上昇し,また軽度精子形成不全型においても上昇例をみた。少数例でありFSHとSpermatogenesisとの関係ははつきりしなかつた。

4) 精子発生不全例のLeydig細胞機能

HCG 10,000単位筋注後の1時間および2時間値とTestosterone前値を比較するRapid HCG Testを行い,Azoospermia 4例中2例は無反応群であり,睾丸重量も10gr以下と小さく,組織学的にもSertoli Tubules型,高度精子形成不全型であった。oligospermiaではほぼ正常パターンを示しており,このことから,睾丸重量低下例ではLeydig細胞機能低下が存在するのではないかと考える。

3. 機能性不妊症をめぐる男性側からみた不妊性原因とその対策

片山 喬

(千葉大学医学部泌尿器科学教室)

教室における1958年より1971までの14年間の不妊を主訴とせる患者1035例を対象として,その不妊原因を種々の診断法により明らかにするよう試みた。明らかに女性例の異常と考えられるものは69例,男性側に異常のあるものが766例であった。男性側の原因について更に検討し,造精機能障害がその大部分を占めることを確認し,これに対する治療効果,アンケートによる妊娠率調査について述べたが,造精機能障害に対する治療群と非治療群で妊娠率に差のないことが注目される。

男性側の精液所見が正常で,女性側にも異常がないとされているにも拘らず,妊娠成立をみない症例があり,これを男性側からみた機能性不妊症と考えたいが,これらに関しては免疫的機序の関与や精液中諸成分の異常などの面から検討を加える必要がある。

4. 女性不妊(循環抗精子抗体について)

香山 浩二

(徳島大学医学部産科婦人科学教室)

循環抗精子抗体の特に精子不働化因子について,臨床的並びに実験的に検討を行い,

1. 以下の結果を得た。原因不明不妊患者に見い出される血中精子不働化因子は抗体としての諸性格を有するものであった。

2. 循環抗精子抗体の内では不妊症惹起に関与しているのは精子不働化抗体であり,精子凝集素と不妊症との相関は認められなかつた。

3. 血中精子不働化抗体保有婦人の頸管粘液精子貫通試験およびHuhner Testはすべて異常を示し,血中精子不働化抗体の頸管粘液内浸出を示唆した。

4. 実験的に抗精子抗体を作製し,二重標識法により血中抗精子抗体の性器管内への移行を検討し,異種抗体

であれ同種抗体であれ共に静脈内に注射された抗精子抗体は子宮腔内に浸出して来て、子宮腔内精子に特異的に結合することを直接的に実証し得た。

5. ヒト精漿抗原分析により、精漿特異抗原は少くとも4種類、精漿人乳共通抗原は2種類存在することが解つた。また、これら精漿特異抗原および精漿人乳共通抗原は共に精子附着抗原となつており、これらに対する抗体は共に精子不動化作用を示した。

6. 人乳抗原分析によつても、人乳中に精漿との共通抗原が少くとも2種類存在し、1つは従来より言われていた lactoferrin と同じ抗原物質であつたが、他方は lactoferrin とは抗原性を異にし、新しく見いだされた精漿人乳共通抗原物質であつた。これら2つの共通抗原物質は共に精子附着抗原となつており、またこれらに対する抗体は精子不動化作用を示した。

7. 精漿特異抗原および精漿人乳共通抗原成分は、硫酸塩析法、Sephadex G 100分画、DEAE-cellulose 分画および Polyacrylamid gel を用いた Discelectrophoresis 法によつて、免疫電気泳動的にはほぼ純粋な成分として、分離精製されることが出来た。

8. 実際に不妊婦人血中精子不動化抗体について、その対応する抗原を吸収法によつて検索した結果、血中精子不動化抗体は精漿特異抗原成分に対する抗体であり、精漿人乳共通抗原成分とか、肝臓腎臓などの Somatic antigen に対するものではないことが判つた。

5. 機能性不妊症をめぐつて

女性不妊 (内分泌学的免疫生殖学的アプローチ)

広井正彦(新潟大学医学部産婦人科)

1962年、Bardawil らが習慣性流産患者に夫の皮膚移植実験を行い、反復して流産するものの中には同種移植免疫による拒絶反応がある可能性を指摘して以来、流早産に対する絨毛免疫または胎児胎盤免疫の関与が注目されるに至つた。従つてここでは機能性不妊症を考えるに際し、妊娠しても流産をくりかえして児を得られない不育症を内分泌学的免疫学的なアプローチより観察しその実態を明らかにしようとして試みた。

1. 不妊症の頻度とその原因……不妊症の定義やその実態は各報告者により異つている。昭和44年、新潟県下の既婚40歳の婦人中児がないものは2.9%にみられ、このうち約40%は以前に妊娠したが児をえることが出来ない者であつた。一方、不妊を主訴として来院する患者は全外来患者の6~10%に達し、この原因中原因不明のものが24%にみとめられた。

2. 流産の原因と内分泌……流産の原因にはいろいろ

のものが考えられるが、その原因が判明しないものは少くない。とくに経産婦に流産例が多く、治療の如何を問わず切迫流産ではほぼ一定の比率で流産している。

3. 流産とホルモン……正常妊娠例と流産例とでホルモン値を比較すると、HCG, HPL, estrogen, progesterone はともに流産例に低値を示し、 α -fetoprotein は高値を示した。

4. ホルモンと皮膚移植……このようにホルモンの低値が流産をひきおこすかを、ラットの皮膚移植より検討したが、estrogen 投与時のみ rejection までの有意の増加を認めたが他のホルモン投与では変化はなかつた。このことより流産はその結果としてホルモン値が低下することを示唆している。

5. 雄の皮膚移植と妊孕現象……雄ラットの皮膚を非妊雌ラットに移植し、その後交尾させて妊娠が継続するか否かを検討した。1回移植よりさらに移植を加えて hyperimmunize したものでは妊娠率が低下した。また妊娠中に雄の皮膚を移植すると、とくに妊娠初期に移植したものに流産例が多かつた。

6. 抗血清と妊娠……抗 HCG, 抗ラット胎盤, 抗ラット胎仔家兎血清を妊娠初期に投与すると流産した。

7. Fetectomy と胎盤……胎児が死亡した時の胎盤の変化は興味深い。妊娠各日に fetectomy を行つたラットの胎盤は spongel zone が厚く電顕では fibrinoid layer が増大していた。

8. Immune adherence による絨毛細胞の移植抗原性……IA により C57BL, C3H 純系マウス間の自己血清と胎盤との抗原性を検したが、異種間妊娠例には IA が高率に陽性となつた。

9. 白血球混合培養による夫婦間の組織適合性……正常妊娠をした夫婦と習慣性流産患者夫婦とを比較すると、習慣例にやや組織不適合例が高かつた。

以上の臨床的観察および実験成績より、いわゆる原因不明の不育症には免疫学的機転の関与が示唆される。

一般講演

1. 合成 LH-RH の血清 FSH および LH に対する効果

関光倫, ○黄伸有, 奥村淑子
田島朝信, 郭俊貞

(千葉大学産科婦人科)

今回合成 LH-RH を33名の各種卵巣機能不全患者に種々なる方法で投与し、その血清 FSH および LH に及ぼす影響を検討した。LH-RH の投与方法は一回単独

皮下注射, Epimestrol との併用一回皮下注射, 連日皮下注射および点滴静注法で行なった. 一回投与量は100, 200, 400, 500および1000 μ g で原則として注射40, 20分前および直前に採血し, これを control とした. 一回皮下注射は注射後3時間まで, 点滴静注法では点滴開始後6時間まで経時的に採血した. 連日投与法では注射直前と注射30分後にそれぞれ2回採血した. 血清 FSH, LH の定量は NPA より提供された RIA set を用い Organon より提供された DASP を第2抗体として応用した radiomunoassay で行ない, LER 907 と Standard とした. 100 μ g 投与例6例では血清 LH の増加率は5.9倍で FSH のそれは3.4倍, 500 μ g 投与例19例では血清 LH 増加率7.9倍, FSH 3.6倍, Epimestrol と500 μ g の併用4例では LH 増加率6.1倍, FSH 2.8倍, 1000 μ g 投与4例では LH 増加率5.6倍, FSH 2.7倍, 500 μ g 一回皮下注射は1000 μ g 一回皮下注射よりも LH, FSH 増加率共にやや高値を示し, その増加は3時間後まで延長する傾向にある. 500 μ g 点滴静注2例では血清 LH が200 μ g/ml の高値をほぼ6時間維持し, FSH 増加は LH よりおくれる. 連日投与例では LH, FSH 共に毎日増加する. 500 μ g 一回皮下注射18例中 Clomid に反応する group としない group で LH, FSH の増加率に差が認められない. しかし HMG に反応する group の LH 増加率はしない group より約2倍大きい. すなわち LH-RH は Clomid 適応患者の選択には無力であるが, HMG 適応患者の選択にはある程度価値がみられる.

質問 松本清一(群馬大学)

Epimestrol と LH-RH との併用例で検討しておられるが, Epimestrol 単独投与の場合には血中 FSH と LH とがどういう変化をするか, LH-RH との併用の場合にどういう影響を与えるかかぎたい.

答 関光倫(千葉大学産婦人科)

Epimestrol 投与時の経日的血清 FSH, LH の変動は第7回国際不妊学会で発表したが, Epimestrol に限らず排卵誘発剤で排卵成功する場合にはその血清 FSH, LH の変動は正常性周期の Cyclicity と drug peak が認められる. 但しこの事実は LH-RH 投与時の短時間内の血清 LH, FSH 変動を論ずる場合あまり直接の関係はないと思う.

質問 五十嵐正雄(群馬大学)

①LH-RH 注射後の血中 FSH の増加が血中 LH の増加を上まわっているという只今の結果は内外の報告と反するようですがどう説明されますか.

②LH-RH 後5~30分後に血中 LH にピークがみられるというのが, 内外の一致した結果ですが, 只今の御

発表では, 早期の LH ピークがみられませんが, その理由はどう説明されますか.

答 関光倫(千葉大学産婦人科)

①LH-RH 皮下注射時の LH peak が他の報告に比し遅い点に関し, われわれも100 μ g 投与時には30分後に LH peak を見ているが, 500 μ g 投与では LH peak に発現が遅れる傾向にあり, 血清 LH の消退も延長する様である.

②FSH の response が LH のそれより大きい様に見えるのはグラフで FSH, LH 共に LER 907 を standard にし, 同じ scale に描いたためで, LH-RH による増加率は FSH の方が LH より遙かに低い.

2. 無排卵症産婦人の合成 LH-RH に対する response について

○五十嵐章, 中川公夫, 広瀬洋子
高橋克幸, 平野睦男, 鈴木雅洲
(東北大学産婦人科)

当科不妊外来を受診した無排卵周期症11例, 第1度無月経9例, 第2度10例, 計30例の不妊患者に合成 LH-RH 100 μ g を筋注投与し, 2抗体法 Radioimmunoassay により経時的に血中 LH, FSH の測定を行ない, 血中 LH および FSH の動態から LH-RH の臨床応用につき検討した. 無排卵周期症11例では投与前の血中 LH 値は177.6 \pm 118.4ng/ml でばらつきが認められた. 投与後30分では症例により反応が異つたが, すべての症例が増加の傾向を示し, 平均4.5度に上昇した. FSH 値は454.9 \pm 573.0ng/ml で LH 同様一定していないが, 投与後30分で9例で2倍以上を示した. 第1度無月経の9例では投与後30分で血中 LH は平均4.9倍, FSH は2.6倍の増加を示したが, 増加の程度は症例により異なり一定しなかつた. 第2度無月経の10例では投与前の血中 LH 値にかなりのばらつきがあつたが, 投与後は増加の傾向を示した. FSH 値では投与前のばらつきが LH 値よりも激しく, 異常高値と低値に分けられた. 投与後30分では低値群は LH-RH に対し反応しない例が多いが, 高値群では増加している症例が多かつた. このように LH-RH 投与による無排卵症の血中 LH および FSH の動態に興味ある知見が得られたが, これらの血中 LH, FSH の変動についての判定基準が定まっておらず, これらの成績について更に検討中である. また, 投与後の LH, FSH 値の一時的増加と排卵現象の関係についても今後更に検討する必要がある.

質問 五十嵐正雄(群馬大学)

LH-RH を投与される前に必ず steroid hormone

を投与しておられますが、その理由は何でしょうか。

steroid を投与しますとその feedback 効果や rebound 効果が LH-RH の効果に重複してくると思います。

答 平野 睦 男(東北大)

無月経患者を第1度無月経と第2度無月経に分類するために gestagen 及び estrogen を投与した。これらの steroid による消退出血開始後 LH-RH テストまでは、すくなくとも2週間以上経過しているので feed back による影響はすくないものと考えます。

質問 楠田 雅彦(九大産婦人科)

LH-RH 投与後、いつ頃排卵が起りましたか？ BBT 上昇はいつ頃か？

答 平野 睦 男(東北大産婦人科)

LH-RH 投与の翌日の BBT が上昇した例のみを LH-RH による排卵例とし、48時間に BBT が上昇した例は、直接排卵例より除外した。

3. 無排卵症における LH-RH の臨床応用

倉智敬一, 青野敏博, 南川淳之祐
谷沢 修(大阪大学産婦人科)

(目的) 1971年に LH-RH が合成されて以来、われわれは下垂体性 gonadotropin 分泌予備能検査の確立に努めて来たが、今回は無排卵症の婦人について LH-RH test を施行し、月経異常の種類別に成績をまとめるとともにテストの成績とその後の各種排卵誘発剤による治療効果の関係を追求した。

(方法) 対象は第1度無月経婦人7例、第2度無月経婦人6例、授乳性無月経3例、Chiari-Frommel 症候群4例、その他2例である。合成 LH-RH は100 μ g を生理食塩水10ml にて稀釈し、静脈内に1回投与を行い、投与前および投与後15分、30分、60分、120分、180分に採血し、血清中 LH および FSH を2抗体法による radioimmunoassay で測定した。test 後の周期で clomid を中心として、排卵の誘発を試み、その結果を test の成績と対比した。

(成績) 第1度無月経では LH-RH 投与後30分に2.7~9.2倍の LH の増加がみられ、ほぼ正常の反応を示しこの群は殆んど例において clomid により排卵を認めた。第2度無月経は LH は低反応のものが4例、比較的高反応のものが2例あり。clomid の効果は少く gonadotropin 療法の適応と云える。授乳性無月経は前値が低い LH は良好な反応を示し、Chiari-Frommel 症候群は過剰と思われる反応を示した。この両群は clomid-HCG 療法で好結果を得ることが出来た。

追加 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

LH-RH が Clomid 適応患者の選択には無力であるが、HMG 適応患者の選択には或る程度有力であるという点で先生の御発表と一致している。

4. 合成 LH-RH の臨床効果

関 光 倫, ○奥村淑子(千葉大学産科婦人科)

今回われわれは持田製薬および田辺製薬より提供された合成 LH-RH の臨床効果を検討した。各種卵巣機能不全患者54名に種々なる方法で合成 LH-RH を78周期にわたって投与した。排卵例は5例のうち1名妊娠した。投与方法は主として月経または progestrone による出血のほぼ第14日に LH-RH 100, 200, 300, 400, 500, 600, 1,000 μ g を1回皮下注射、また100 μ g 4日間、8日間、10日間、200 μ g 6日間、10日間、500 μ g 2日間連続皮下注射および500 μ g の点滴静注などである。その他 Epimestrol 2.5mg または5mg 10日間服用開始第14日頃に LH-RH 200 μ g, 500 μ g 1回皮下注射による併用投与、更に Clomid 100mg または150mg 5日間との併用投与の効果も経験した。排卵成功例は400 μ g 1回皮下注射1例、Epimestrol との200 μ g 併用投与1例、500 μ g 併用投与2例および Clomid との500 μ g 併用投与1例の5例である。妊娠は Epimestrol 2.5mg と LH-RH 500 μ g 1回皮下注射の併用投与による1例である。しかし以上数少ない排卵および妊娠成功例が果して LH-RH の直接効果であるかは未だ断定し得る段階にない。LH-RH 連続投与中の頸管粘液、スミア、および尿中ステロイドホルモンの変動をも検討し、LH-RH 投与開始5、6日目頃に頸管粘液の増量と羊歯様結晶の析出を認めた。連続投与中の尿中 estrogen は投与開始数日数に軽度増加することを確認した。このように合成 LH-RH は連続投与により卵胞の成熟をある程度促進させることが推定される。副作用は全投与例において全く認められなかった。

質問 本橋 亨(京大婦人科)

われわれも LH-RH 連続投与1日100 μ g にて4日目に卵巣の腫大と軽い腰痛を来した症例があり、LH-RH 投与時にも HMG 同様の注意が必要と考えていますが、同様な例を御経験になったか否か。

答 奥村 淑子(千葉大学産婦人科)

3例中1例において Ovarium の軽度の腫大を認めたが日数の経過と共に消失した。

質問 楠田 雅彦(九大産婦人科)

先生の御発表題からは LH-RH 効果(とくに治療的)をあげるには Epimestrol priming が有効であるというようなニュアンスがきかれましたが、いかがですか。

答 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

Epimestrol priming が LH-RH による排卵誘発に有利かは今回の成績では断定出来ない。

5. 性機能正常な成人に合成 LH-RH を投与した際の血漿 LH および FSH の動態

楠田雅彦, 倉野彰比古, ○中村正彦
尾上敏一, 滝 一郎

(九州大学医学部産婦人科学教室)

1971年, Schally らにより構造決定, 合成されたいわゆる LH-RH についての研究は, 国内においても急速に進歩しつつある。われわれも奨励会ペプチド研究所の榎原博士らにより合成され, 第一製薬株式会社より提供を受けた合成 LH-RH (DB-2521) を試用する機会を得たのでその結果の一部を報告する。

対象は健康成人男子 2 例と BBT により正常性周期を有すると判定された成熟婦人 9 例で(卵胞期, 排卵前期, 黄体期各々 3 例) ある。

LH-RH は午前中空腹時に採血後, 200 μ g を 10ml の生食水に稀釈し 1 分間で静注した。5 分, 15 分, 30 分, 60 分, 120 分後に各々採血し測定まで血漿を凍結保存した。血中 LH, FSH は Calbiochem 社より第一ラジオアイソトープ研究所を通じて提供された Kit を用い, 二抗体法 radioimmunoassay にて測定した。

LH-RH 投与後の LH の動態については例数不足ながら, 男子でも個体差が大きいこと, 女子では, 排卵前期に最も著明な増加を示し, 卵胞期, 黄体期では反応性はより低いことなどがうかがわれた。すなわち男子の 2 例は, 投与 15 分後および 30 分に前値の 8 倍および 5 倍のピークを認め, 排卵前期の 3 例は投与 30 分後にいずれも 200mIU/ml を越すピークが認められた。

LH-RH 投与後の FSH の動態については, LH の変動ほど大きくなくごく軽度のゆるやかな増加が男女共認められた。今後例数を重ね更に日内変動との関係等についても検討していく予定である。なお現在まで男女各一例の日中変動はきわめて微細である。

6. 合成 LH-Releasing Hormone (LH-RH) の臨床的応用について

本 橋 亨(京都大学医学部産婦人科)

昨年 Shally 一派により化学構造が決定された LH-RH は基礎的実験が積み重ねられているが, 現時点ではその臨床応用に関してはまったく暗中模索の状態である。今回, われわれは田辺製薬株式会社研究所において合成され各種毒性試験を済ませ加熱滅菌した LH-RH

製剤を用いて若干の臨床的検討を試みたので報告する。投与対象は当科不妊外来で無排卵症の診断を受けた患者のうち, 自然にあるいは clomiphene 服用後に頸管粘液が増量し, 羊歯結晶 + 3 以上の状態になったもの 8 例である。投与方法は原則として LH-RH 400 μ g 1 回筋注により, その投与直前, 投与後 15 分, 30 分, 60 分および 120 分に採血した。血中の LH と FSH とは二抗体法による radioimmunoassay により測定し, それ以後の経過は基礎体温を中心とした臨床的所見に CPB 法による血中 progesterone の測定を併せて観察した。血中の LH は大部分の症例において LH-RH 投与後 15 分にて最高値に達し, 投与前値に比べ 3 ~ 10 倍の増加が認められた。一方, 血中の FSH は注射後 30 分にて最高値に達したが LH に比べて増加率も低く 1.5 ~ 3 倍であり, また減少傾向もゆるやかであつた。また排卵の認められたものも 4 例あり, 合成 LH-RH が卵胞成熟に至っている無排卵症の排卵誘発に適用できることを示唆したが, AIH とか AID に際して排卵誘発の時期を調節し得る可能性もありこの点に関しては目下検討中である。

質問

五十嵐 正雄(群馬大学)

排卵誘発成績 50% という優秀な成績を報告しておられますが, 症例として頸管粘液の結晶形成陽性という軽症の無月経の症例だけをとくにえられたために, 排卵成績が良かったのではないかと思います。

軽度の無月経を特にえられたのは, LH-RH には卵胞成熟効果を期待出来ないとお考えになっておられるためでしょうか。

質問

楠田 雅彦(九大産婦人科)

LH-RH によつて排卵が起る, という事実は厳密な条件の調整を行なつてから評価されねばならない。

先生の卵胞成熟を重視する点には抵抗感はないが, 排卵例のほとんどが Clomid や Premarm などの誘発剤を使用した周期ないしその次周期であり, むしろこれらによる排卵と考えたい。そこで先生の LH-RH 応用目的が Clomid 等による LH-surgl の accele rate 作用を狙つたのか, LH-RH のみの LH surge を期待し, またそれによつて排卵が起つたとお考えなのか, 根本的考え方についてお尋ねしたい。

答

余 語 郁 夫(京大産婦人科)

今回報告致しました LH-RH 投与によつて排卵を認めた例はたまたま頸管粘液からみて Clomid 投与によつて初めて卵胞成熟の状態になつたと思われるものばかりです。排卵にはこのような卵胞の成熟ということが必須の条件と考えますので LH-RH の排卵誘発効果をみるにもこの点にまず留意する必要があります。また LH-RH にこのような卵胞成熟作用があるかどうかという御

質問にはまだ検討が十分でありませんのでお答えしかねます。

7. 合成 LH/FSH-RH の家兎下重体内注入と排卵

広井正彦, 有川 修, 竹内正七
(新潟大学医学部産婦人科学教室)

意義: Schally らにより抽出, 分子構造の解明された LH/FSH-RH は現在臨床応用の可能なレベルに達した。既にわれわれは視床下部相抽出液の下重体内注入実験より家兎の排卵について観察しているが, 今回, 合成 LH-RH を用いて家兎の排卵について検討し, その作用機序について検討したので発表する。

実験方法: 健康な成熟雌家兎を用い estrogen 前処置後, LH-RH 0.1ng, 1ng, 0.1 μ g, 0.01mg, 0.1mg を下垂体前葉内に注入した。また LH-RH を0.1, 0.2, 0.3, 0.6mg, を家兎に静注し, 48時間後に屠殺し, 下垂体前葉への注入の有無および破裂卵胞, 出血卵胞, 大卵胞の数について算定した。

実験成績: 下垂体前葉は注入実験では0.1mg 注入すると100%の排卵をみ, 0.01mg, 0.1 μ g ではほぼ80%, さらに濃度をさげて1ng で60%, 0.1ng で10%と排卵率は著明に低下した。また静注実験では LH-RH 0.6, 0.3mg の投与で100%の排卵率であった。0.2mg で80%, 0.1mg で50%の排卵をみとめた。また, 対照として生食水を下垂体内注入あるいは静注した場合には1例も排卵しなかった。排卵家兎1羽あたりの平均排卵(破裂)卵胞数または破裂卵胞+出血卵胞数は1~6個の間をしめし, LH-RH の投与量の増加につれて増加する傾向はみとめられなかった。下垂体注入群と静注群の50%排卵率に要する LH-RH の量はほぼ1:125,000で非常に少量の注入で排卵することがわかった。すなわち, LH-RH は下垂体前葉に作用して排卵を惹起させるものと考えられる。

質問 田谷 一 善(群馬大産婦人科)

今回の実験では, 下垂体内に直接 Decapeptide を注入された例と静脈注射との感度を比較されておりますが, もし, 下垂体門脈からの注入実験を行われておりましたらお知らせ下さい。

答 広井
まだ検討して居りません。

8. prolactin の動態に関する研究

第1報 合成 LH-RH によるラット prolactin の変動

斎藤昌治, 笹森源弘, 小泉保子
高橋克幸, 平野陸男, 鈴木雅洲
(東北大学医学部産婦人科学教室)

目的: prolactin の分泌, 作用機序については, 今だ解明されていない点が数多い, 今回, われわれは, prolactin を知る上での1つの指標をすべく, 成熟ラットの正常性周期における prolactin の変動と, 最近, 注目を得ている合成 LH-RH が, ラットの prolactin 動態に対して, いかなる影響をおよぼすかを RIA によつて検討したので報告する。

方法: 実験動物には, 正常性周期をもつ体重200g 前後の Wistar 系雌ラットを用いた。最初に, 正常性周期の各周期日のラットを選び, 検体は以下の方法と同じ操作で採取した。次いで, Diestrus-1にコントロール群として生食水50 μ l を注射し, 最後に LH-RH 群として, 同じく Diestrus-1に合成 LH-RH を1000ng 注射した。両者ともエーテル麻酔のもとに股静脈より静注し, 経時的に腹部大静脈より採血したのち, 断頭して下垂体前葉を摘出し, 実験に供した。prolactin の測定は, NIAMD より提供された精製ラット prolactin を 125 I で標識し, 2抗体法 RIA によつておこなつた。

成績: ラットの性周期では, proestrus 期に血清中の prolactin 値がピークを示した。コントロール群および CH-RH 群では, 何らかの作用により, 下垂体前葉から prolactin の放出をうながす様であるが, この事に関して合成 LH-RH がその放出に関与しているとは断定出来ない。むしろ, 麻酔, 開腹, 脱血などのストレスを十分考慮する必要があると考える。

質問 広井正彦(新潟大産婦人科)

1) LH-RH と prolactin との関係調べた理由, LH-RH が prolactin 放出に関与していると考えていますか。

2) diestrus 第1日目に投与した理由 proestrus estrus などに投与した成績がありますか。

3) LH-RH が rat の自然排卵に影響を及ぼしますか。

答 斎藤昌治(東北大学産婦人科)

1) に対して prolactin を知る上での1つの実験として単に行つただけです。

2) に対して

Diestrus 第1日目が一番低値を示すという文献・デ

ータから行いました。

3) proestrus estrus に投与したデータはございません。

答 平野 陸 男(東北大)

Prolactin に関する検討の一環として合成 LH-RH を使用した、今後は TRH を投与するなど研究をすすめる予定である。

追加 五十嵐 正 雄(群馬大学)

1) 私共は LH-RH のラット prolactin 分泌に対する効果を in vitro でしらべた結果、促進も抑制もしないことを認めました。

2) LH-RH の投与が1000ng という非生理的な大量ですので、この結果から直ちに生理的状态で LH-RH が prolactin 分泌をコントロールしているという結論は下せないと思います。

追加 平野 陸 男(東北大)

抄録では LH-RH が Prolactin の変動に関与するような表現をしておりますが、われわれの Control 実験でも Prolactin が変動しておりますので、これから Prolactin が変動しない実験条件を定めた上で、あらためて LH-RH が Prolactin にどのような影響を与えるかを検討したいというのが、今回のわれわれの発表の真意である。

質問 田 谷 一 善(群馬大学産婦人科)

追加・材料採集時間をもう少し詳しくお取りなれば血清、下垂体の GTH およびの Prolactin 変動が明らかになると思います。

①ラット正常周期中の下垂体、血清中の LH, FSH の動態をお調べになっておりますが、材料採集時間をお教え下さい。

②-今回の発表では LH-RH を in vivo に投与された実験の結果のみ報告されておりますが、もし、in vitro であわせて実験されておりましたらお教え下さい。

答

まだやつて居りません。

9. 排卵障害婦人に対する合成 LH-RH の応用成績

中村正彦, 楠田 雅彦, 尾上敏一
熊本照史, 倉野彰比古, 柴田干城
滝 一郎

(九州大学産婦人科学教室)

1971年に合成された LH-RH に関する研究は内外で著しい進展を見せているが、われわれもこのたび各種排卵障害婦人に対して合成 LH-RH を応用していくつかの知見を得た。

方法としては合成 LH-RH を静注し前後に採血、血漿中 LH, FSH を 2 抗体法による Radioimmunoassay によつて測定した。

LH-RH 投与後にゴナドトロピン増加を示す場合、LH は15~30分後に、FSH は30~60分後にピークを示すが FSH は LH に比し変動幅がせまく、ピークがおくれる傾向がある。各種の排卵障害の症例により投与前値、ピークの値が異なっており、無排卵性出血、無月経1度の症例では著明に低い前値を示したものはなく、程度の差はあるが一応 LH-RH に反応しゴナドトロピン増加を示した。一方無月経2度の症例では投与前後を通じて著しく低いゴナドトロピン値を持続する1群があり、これは下垂体機能障害による hypogonadism にあたると考えられる。投与前に高値を示し、LH-RH 投与後さらに増加を示すものは hypergonadotropic hypogonadism に、投与前に低値を示し投与後明らかに上昇するものは視床下部機能障害による hypogonadism と解釈されるが、必ずしもこのように明解に解決しえない症例もある。

以上の結果、LH-RH 投与後のゴナドトロピンの動態と各種排卵誘発法、ゴナドトロピン療法、内視鏡、開腹所見などを総合することにより、排卵障害の病像をより適確に把握することが可能になるものと考えている。

10. 視床下部性無月経の新しい決定的診断法

五十嵐正雄, 田村 茂, 田谷一善
石川順子(群馬大学産婦人科)

無月経の中で視床下部に原因があるいわゆる視床下部性無月経が最も多く、かつ重要であることは既に Sturrgis Klinefelter, Reifenstein の報告以来、広く知られている。しかし今迄その診断に関しては、いわゆる決め手がなく、他の原因を除外出来た時に始めて「視床下部性無月経の疑」という診断が推測されるにすぎなかつた。演者らは最近、視床下部性無月経の新しい決定的診断法を考案したので報告する。

〔方法〕無月経の患者について予め2カ月以上 BBT を測定させ、1相性であることを確かめておく。この患者に合成の LH-RH (LH 放出因子) 100 μ g を1回静注し、その前、15分後、30分後、1時間後、2時間後の5回採血し、血中 LH ならびに FSH を NIAMD の Human LH, FSH radio immunoassay Kits により定量した。〔成績〕卵巢原発性無月経では注射前血中 LH, FSH が異常高値を示し、LH-RH に反応し血中 LH, FSH が増加した。下垂体性無月経では、注射前値が異常低値を示し、しかも LH-RH に全く反応しなかつた。

脳下垂体自体に器質的傷害がないと考えられる中枢性無月経では注射前血中 LH または FSH が異常低値を示し、LH-RH 注射後血中 LH または FSH が軽度または著明に上昇した。〔結論〕LH-RH 注射前の血中 LH または FSH が異常低値を示し、LH-RH 注射後血中 LH または FSH が多少でも増加すれば、視床下部性無月経と診断出来る。

質問 楠田 雅彦(九大産婦人科)

先生の明快な理論づけに敬意を表します。しかし、私共が多数の例について LH-RH test その他で検討してみますと必ずしも clear に説明できない case も少くありません。例えば最近経験した、原発無月経Ⅱ度の1例は、投与前後の尿中、血中 LH、FSH とも非常に低値で、卵巣は streak ovary, Karyotype normal であつた。この case は、先生の基準では etiological にどう解釈して良いのでしょうか。

答 五十嵐 正雄(群馬大学)

大変興味ある症例だと思います。私共は原発無月経についての検査症例が未だ少いためか、LH-RH 投与テストでは、先生が只今御追加されたような症例を未だ経験していませんが、以前尿中 FSH、LH を bioassay していた時、卵巣が streak ovary なのに尿中 FSH、LH が正常範囲にとどまつた例を経験しています。

先生の症例では卵巣に streak ovary をみたことから、卵巣性無月経であることは確かですが、それと同時に下垂体自身に病変か傷害があり、そのために血中 FSH、LH の前値が低く、しかも LH-RH に反応しなかつたのではないかと考えられます。

質問 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

①LH-RH 注射時の血清 FSH 変動に依る分類を試みられなかつたか。

②RIA で LER 907 を standard として human FSH、LH を定量し、その値を 2nd IRP に換算する場合その換算率は RIA system により異なる。NIAMD の指示書に書かれている bioassay による換算率をそのまま使用するの危険である。先生はこの換算を何に基づいてして居られるのか。

答 五十嵐 正雄(群馬大学)

①血中 FSH については定量していますが、その結果が clear cut でないので、今回は血中 LH のみについて評価する方法を發表しました。

②標準品としては私共も LER 907 を使用しましたが、IU への換算は NIAMD からもらった Information によりました。

11. 絨毛性性腺刺激ホルモンおよび妊馬血清性性腺刺激ホルモンによる家兎の誘起排卵反応の比較

○石 島 芳 郎(東農大)

窪 道 護 夫(農林省動薬研)

性腺刺激ホルモンによる家兎の誘起排卵機構を解明する研究の一環として、まず、黄体形成作用の強い絨毛性性腺刺激ホルモン (HCG) と卵胞刺激作用の強い妊馬血清性性腺刺激ホルモン (PMSG) を用いて、各用量(国際単位)に対する誘起排卵率、排卵数、卵胞数および卵巣重量について比較検討した。体重1.7kg 前後の雌家兎に、HCG、PMSG とともに、0、5、10、25、50、100、200および500IU の各量を静脈注射し、注射後24時間にと殺して各検査を行なつた。その結果、排卵率は、HCG では5IU で40%、以後投与量が増加するにつれ高くなり、200IU で100%を示した。一方、PMSG では10IU まで全く排卵せず、25IU で14%、50IU で43%、200IU で100%を示した。排卵した個体の平均排卵数は、HCG では200IU までは投与量に関係なく3~5コの範囲で、500IU で6コとわずかに優つた。PMSG では50~100IU では5コ弱、200IU では7コ、500IU で10コと投与量の増加にしたがつて多くなつており、HCG に比し PMSG の方が排卵数が多い傾向にあつた。血胞は、HCG、PMSG とそれぞれ排卵誘起でまた量の時点から認められ、その数は、HCG では投与量と無関係、PMSG では高単位において数が増す傾向にあつた。未破裂卵胞数は、HCG、PMSG とともに各量ほぼ一様で両者の差もみられなかつた。卵巣重量は、いずれのホルモンでも投与量の増加にともない重くなる傾向にあつたが、両ホルモンのあいだに差はみられなかつた。

質問 亀 谷 謙(京都府立医大第1解剖)

卵が卵胞に絶対に残っていないこと、あるいは卵管に確かにその卵胞から出た卵が見つかることをもつて判定するのが一番確実であるが、ミクロでは確かにこの卵胞は排卵しているということは如何なる所見をもつて判定出来るのですか。

答 石 島 芳 郎(東農大)

注射後24時間の卵巣では明瞭な出血点(排卵点)がみとめられるので、出血点をもつて排卵点数とみなしました。これまでの経験からこの出血点を排卵数とみてはほまちがいないと考えます。今回のような未成熟児の場合には卵子回収率が低いので、卵管卵子の回収で排卵数とするのは困難です。

質問 田 谷 一 善(群馬大産婦人科)

PMS および HCG の2種類の主の作用の異なつた

GTH を使用して排卵させた場合の作用機序の点について教えて下さい。

答 石 島 芳 郎(東農大)

この結果だけでは、はつきりわかりませんが、HCG、PMSG とも排卵誘起作用は LH 様物質が主役と考えられます。

12. ゴナドトロピン投与における家兎卵巣の組織学的検索 (特に各型卵胞及間質の反応態度について)

渡辺行正, 田中耀子, 竜宮敏郎
平野靖夫, ○佐橋徹, 山田博夫
(東京慈恵会医科大学産婦人科)

ゴナドトロピン (以下Gと略) による排卵, 過排卵については多くの業績があり, われわれもまた PMS, HCG 処理家兎卵巣の組織学的検索結果について報告してきたが, G過剰投与による過排卵, 反復過排卵において, 正常卵胞動態に著しい変動を生ずる所見を得ている。従つて今回われわれは各发育段階卵胞 (6型迄) におけるGの感受性を追求すべく検索を試みた。

検索方法: 使用家兎は日本白色種。日齢20日~183日のものを使用。PMS 40単位を5日間静注。6日目にHCG 50単位静注。HCG 静注後12時間で卵巣剥出を行い, カルノア固定後各種染色を行い鏡検した。

結果: 1. 無処置群においては, 32日迄はⅢ型卵胞迄, 62日でV型が認められ, 日齢94日以後にV, VI型の排卵時期卵胞が認められた。処理群では40日迄は変化なく, 62日以後より, 類黄体細胞, 出血卵胞, 囊状卵胞等が認められ, 間質においてはリンパ管様管腔の拡大等の変化が認められた。

考案及結語: 家兎卵巣に対するGの作用は, 卵胞の发育型によつて異なり, IV型を境としてⅠ~Ⅲ型は著変が認められず, V型以上の卵胞の存在する卵巣において反応が認められた。従つてV, VI型の排卵時期卵胞の存在が重要で, かつその後の環境の如何によつては, 正常の卵胞发育推移をたどることなく, 種々の方向に移行すると考えられる。

13. マウスの性周期に伴う, HCG-¹³¹I の卵巣・子宮・下垂体への取込みについて

○伊藤雅夫, 丸るり子(日大医・衛生学)
窪 道 護 夫(動薬検)
猪 貴 義(家衛試)

性周期を有する哺乳動物の生殖器官は, 下垂体ホルモンおよび卵巣ホルモンの相互作用によつて, その形態・機能が周期的に変化していることは多くの研究において

明らかにされており, 各種ホルモンに対する反応性および感受性が性周期によつて異なる事が知られている。演者らはマウスにおいて, HCG の投与時期と排卵反応の関係を知らる一環として, HCG-¹³¹I を用いて, 性周期に伴う HCG の各臓器への取込みの変化について検討した。

方法: HCG-¹³¹I の投与時期は, 性周期の発情前期, 発情期, 発情休止期の3区とした。投与量は, 6.97×10⁶C.P.M. (生物活性0.1IU) の HCG-¹³¹I に20IU のHCG を加えて投与した。取込み量の測定は, 投与後6時間目に解剖し, 血液, 卵巣, 子宮, 下垂体中の放射能を測定した。

結果: 卵巣における取込み量は, 発情前期 (I期) で, 29.70C.P.M./mg, 発情期 (Ⅲ期) で11.11C.P.M./mg, 発情休止期 (V期) で27.97C.P.M./mg. であり, 発情期に低下することが認められた。子宮においては, I期で10.60C.P.M./mg, Ⅲ期で10.66C.P.M./mg, V期で14.93C.P.M./mg であり, 発情休止期にわずかながら高い値を示した。下垂体においては, I期で2.11C.P.M./mg, Ⅲ期で3.88C.P.M./mg, V期で8.30C.P.M./mg と, 子宮と同様に発情休止期においてわずかに高まる傾向を示した。

質問 田 谷 一 善(群馬大産婦人科)

¹³¹I でラベルした HCG を投与した場合の取り込みを観察されておりますが, 視床下部における取込みを観察された実験がありましたらお教え下さい。

答 伊 藤 雅 夫(日大医衛生学)

視床下部取り込みはやつてない。

14. 男子不妊症患者精液からの Mycoplasma の分離

根岸壮治, 高木健太郎, 佐々木直子
(東京医科歯科大学泌尿器科)
渡 辺 継 助(同, 歯学部微生物)

男子不妊症の原因として副性器, とくに前立腺の炎症が指摘されている。われわれも本症の射精液に多数の白血球を含み副性器の炎症を想定させる症例を相当数経験している。これらのうち細菌検査によつて原因菌が証明されたり, 前立腺分泌液中にトリコモナスを証明された症例では, それぞれに適した化学療法を行うことによつて副性器の炎症が消褪し, 射精液所見の改善がみられ, 妊娠の成立をえた症例も稀ではない。しかし, 射精液中に多数の白血球を認めるにも拘らず, 培養検査によつて細菌を証明できない症例 (われわれはこれを鬱血性前立腺炎 congestiv prostatopathy と仮称している) がかなり認められ, これらは化学療法でも射精液の改善はあま

り期待できない。また、不妊症症例の射精液では相当の高率に精子凝集現象が認められる。

Grenn ら (1971) は精子の運動性と細菌の存在との間に関係のあることを指摘している。また、Taylor-Robinson (1967) は *in vitro* の実験で *mycoplasma* と精子吸着、凝集現象との間に関連があると述べている。

われわれは、男子不妊症の射精液より *mycoplasma* の培養検査を行ない、一般精液検査の所見との関連を追求した。症例は18症例で、11症例に *mycoplasma* (4例未確認) をみとめ、うち9症例 (未確認2例) は T-strain で、2症例はT株以外のもの (未確認) をみとめた。しかし、今までのところ *mycoplasma* と射精液中の白血球の存在および精子凝集現象との関連性については確認するまでには至らなかった。

15. 男性不妊に及ぼすミオアクチン C 注の効果

中村幸雄, 浅田 健, 高俊 昭
河上征治, 小林俊文, 飯塚理八
(慶応大婦人科)

ミオアクチンC注は、高エネルギー燐酸化化合物である遊離 ATP に、非必須アミノ酸である *L*-シスチン、*L*-チロジンを配合し、遊離 ATP それ自身の効果と、ATP 存在下により *L*-シスチン、*L*-チロジンが活性化され、活発に生体内の代謝機構を促進せしめ、細胞および各組織を賦活化せしめることにより精子減少症に効果が期待される。

対象は不妊期間2年以上、婦人側に不妊原因の存在しない男性40例にミオアクチンC注を週2回、1A づつ皮下注、1カ月を1クールとして最長6カ月間使用した。

40例中2例に妊娠成立した。

精液量に対する有効率は10%、運動率に対する有効率は40%、精子濃度に対する有効率は32.5%、F.I に対する有効率は37.5%であった。

フナーテストへの影響は、13例中、5例が投与前陰性から、陽性へと変化し、この5例は、いずれも、ミオアクチンC注の効果がみとめられた。

投与前後の尿中17-KS、17-OHCS には、変化なく、副作用も存在しなかった。

ミオアクチンC注は、注射投与という欠点を有するが、副作用もなく、Cost も安く、他の非ホルモン系薬剤と同様男性不妊に有効な薬剤と思われる。

追加 根 岸 壮 治 (東医歯大泌尿器科)

われわれも36例の男子不妊症症例にミオアクチンCを投与した。症例は無精子症8例、乏精子症28例で、投与方法は週3回、20~60 Ampで無精子症8例は全例無効

であったが、乏精子症28例のうち7例に著効を示し (25%)、うち1例に妊娠の成立をみた。

16. ヒト精液中の LDH-X について

○菊池義公, 木沢 功, 伊藤晴男
(千葉大学医学部泌尿器科)
高見沢裕吉, 高野 昇, 阪口禎男
(千葉大学医学部産科婦人科)

LDH アイソザイムは、種々の組織や血清において、広く調べられており、臨床診断に応用されている。LDH は電気泳動的に5つのアイソザイムにわけられ、成人の睾丸組織には、この5つのアイソザイムの他にもうひとつのアイソザイムが出現することが知られており、LDH-X と名付けられている。この LDH-X は、性的に成熟していない子供には存在せず精子由来のものであるといわれている。年齢的に睾丸組織の LDH-X の活性を見ると、高年齢になるに従って低下してくる。そこでわれわれは、精液中の LDH-X を調べることが男性不妊の診断、予後判定に役立つのではないかと考え、以下の実験を行った。

不妊症外来に来院した患者から精液を採取し、一倍容の 1 M Tris HCl Buffer (pH 7.4) を加え、Vir-Tis 45 Homogenizer にてホモジナイズし、ホモジネートを 105,000×g, 60'遠沈し、その上清について、菊池らの報告 (Cancer, in press) に従って電気泳動並びに活性測定を行った。対照として過去一年以内に妊娠した婦人の夫の精液を用いた。対照群では、LDH-X の活性比は約 35%で、不妊症群で約 20%で明らかに低値を示した。総活性と不妊症群で低値を示した。われわれの実験中一例は AIH で妊娠に成功したが、この LDH-X の活性比は約 35%で、正常範囲内にあつた。

以上の様に LDH-X の検索が不妊症診断および予後判定に有効であると思われる。未だ例数が少なく今後更に数多くの症例の検討を重ねていくつもりである。

質問 石 神 襄 次 (神戸大学泌尿器科)

精液中にふくまれる LDH 活性物質についてはその origin が問題となる。その点、閉塞性無精子症あるいは vasectomy 施行後の患者の、LDH 活性と、造精機能低下 (通過障害なし) の例のそれとに有意の差がありしや、もしおしらべであれば御教示されたい。

答 菊 池 義 公 (千葉大学)

①精管の Stenose および Arrest の症例の LDH-X 活性はどうか?

Stenoid や Arrest の症例は未だ致しておりません。これから進めてゆきたいと考えております。

②LDH-X の Origin は何か?

現在のところ Sperm 由来と考えられておりますが、われわれのところでも、Sperm を除いた精しようで LDH isozyme pattern を調べているが、常に弱い活性ながら LDH-X が存在していて、副精腺にも含まれているのかどうかわからなかつた。

17. 射精と末梢神経支配

木村行雄, 安達国昭(東北大学泌尿器科)

射精の末梢神経支配を犬を用い、私どもが考案した後部尿道圧曲線を使用して検討した。

その結果, seminal emission にはこれまでいわれた下腹神経のみならず骨盤神経も関与することが判明した。また ejaculation は陰部神経が主に関与しているが、下腹神経の関与もあることが判明した。

質問 伊藤晴夫(千葉大泌尿器科)

副性器のうちで前立腺と精囊腺はその神経支配が同じであると考えてよいか。

質問 石神襄次(神戸大学泌尿器科)

副性器の精造は動物により著しい差異があり、それが排精機構にも差を与えていると考えられる。従つて、イヌ、ネコのように精囊腺を欠くものと、ヒト、ウシなどの比較的大きい精器腺との間にその末梢支配神経において欠点がありや否や検討していただきたい。

答 木村行雄(東北大学泌尿器科)

①実験動物の種類は何かとの質問について、犬を使用した。

②動物の種により射精機構は大分違うが、他の動物についての検討をしてほしい。

今後検討します。

18. 男子不妊症における精液中のプロスタグランディンの活性について

河合義雄, 川端徳衛
(岩手医科大学産婦人科学教室)
(主任秦良磨教授)

プロスタグランディン(以下 PG と略す)の妊娠に与える生理的意義に関しては、いろいろな報告がある。精囊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、射精に必要な精囊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、PG の減少が男子不妊症の一因とする研究報告があるが、その臨床的意義に関しては、研究者により見解はまちまちで定説はない。

著者らは、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 Radiomunoassay によつた。

1. 精子数と PG 濃度

無精子症精液中、PGE₁ のみに低濃度の結果が得られた。

2. 運動率と PG 濃度

精子死滅症精液中、PGE₁ のみに低濃度の結果が得られた。

3. 妊孕係数と PG 濃度

Farris の妊孕係数 0 (D級, 不妊症) の PGE₁ の低濃度の結果が得られた。

答 河合義雄(岩手医科大学産婦人科)

PG と PGE₁ との平行関係は検討していない。

質問 伊藤晴夫(千葉大泌尿器科)

われわれの教室でも清漿中プロスタグランディンの研究を行つてきており、その結果は6年前の不妊学会総会、その他で発表して来た。われわれの測定法は抽出後、アルカリ処理を行ない、278μg における吸光度をみて行なうものであつたが、azoospermia, oligozoospermia, normozoospermia を示す不妊男子と正常 control 群の各群の精液中プロスタグランジン濃度に統計的に有意の差を見出さなかつた。そこで先生の測定された total PG と PGE₁ とが平行関係にあつたかどうかをお教えいただきたい。

19. 男性不妊患者精液のトリグリセライドについて

高岸秀俊, 片山 喬, 伊藤晴夫
(千葉大学泌尿器科)
吉田 豊彦(松戸市立病院)

精液中トリグリセライド量の意義を解明する目的で、本学泌尿器科外来に不妊を主訴として訪れた患者 189 例の精漿につき、和光キットを用いて測定した結果、Normospermia 群 (>50×10⁶/ml) 75.38±7.42mg/dl, Oligospermia I 群(49~10×10⁶/ml)71.41±3.17, Oligospermia II 群 (<9×10⁶/ml) 64.08±4.38, Azospermia 群55.00±6.53と精子数とトリグリセライド値は比例し、精子運動率50%以上群 114例では73.54±3.36, 50%以下群, 55例では、64.53±5.82と精子運動率にも比例し、トリグリセライドの代謝エネルギー精子運動に関与していると思われる。精子数50×10⁶/ml 以上で、精液量2ml, 精子運動率50%以上, 25例の平均は、75.48±9.21mg/dl で、諸家の報告せる血清トリグリセライド値とほ

ば近似している。また自験73例の4群のトリグリセライド量と果糖量とは相関関係を認められず、178例の4群のトリグリセライド量とコレステロール量とも相関関係が認められず、今後更に副性器機能との関連性を広く検討してみたい。

20. Clomiphene Citvate による男性不妊の治療

守殿貞夫, 田中邦彦, 石神襄次
(神戸大学泌尿器科)

Clomiphene Citvate は endogenous gonadotrophin, 特に LH を増量させる。この作用機構を応用して、男性不妊の治療に Clomiphene Citvate が、主として欧米で使用され、その治療効果について多くの報告がある。しかし、本剤の使用法、またその効果については一定の結論には達していない。今回、無精子症5例と乏精子症21例に Clomiphene Citvate (50mg/日) を4~8週間投与した。その結果、本剤は無精子症に対しては全例無効であった。乏精子症に対しては、精子数においては有効率47.6%、精子運動率においては有効率47%であった。また投与日数に関しては、8週間の長期投与群で有効率が高かった。5症例については、本剤投与による尿中 gonadotrophin を測定し、3例にその上昇を認めた。なお、本剤投与による副作用は特に認めなかった。以上より、本剤は男性不妊の治療に対して試みるべき薬剤の一つと考えられる。

答 守殿貞夫(神戸大学泌尿器科)

1) 精子数等の効果判定は、全経過を通じて判定した。

2) 対象症例は未治療の新患である。

3) 他の薬剤の治療効果との比較は行っていない。

質問 片山 喬(千葉大泌尿器科)

私共も Clomid を使用した経験を有するが無効のものが多かった。

Clomid を8週間使用後、他の薬剤にかえた場合その効果は如何でしょうか。

21. 金属およびキレート試薬と精子運動

○斎藤宗吾, 田中邦彦, 石神襄次
(神戸大学泌尿器科)

精子および精漿には数種の金属がふくまれているが、その生理的意義については明らかでない。

とくに亜鉛に関して、人、犬などで精子中に多量含まれていることが報告されており、第15回日本不妊学会で、斎藤は犬について、精子亜鉛は前立腺に由来し、精

子運動に関与するとの見解をのべた。

今回は1) Zn のほか Cu, Cd の精子運動にたいする影響を犬の副辜丸精子、犬および人の射精精子について比較検討した。

2) これらの金属と関連して種々のキレート試薬の精子運動にたいする影響を観察した。

これらの成績について報告する。

22. 男性不妊と前立腺炎, 第2報, 慢性前立腺炎患者の精液所見ならびに精囊腺造影について

妹尾素淵(東京船員保険病院)
片山 喬, 伊藤晴夫, 高岸秀俊
吉田豊彦(千葉大学泌尿器科)

男性不妊と副性器との関係を追究する一環として、今回は慢性前立腺炎患者の前立腺分泌液の鏡検、前立腺分泌液の培養検査ならびに精液中の果糖、コレステロール、酸フォスファターゼの測定を行なった。また精囊腺造影を行なった。

それらの結果について報告するが、特に慢性前立腺炎患者の精液所見のうちでも精子運動率は明らかに減少しているものが多いことが判明した。また、精囊腺造影よりみると、前立腺に慢性炎症がある場合には精囊腺にも炎症が波及していることが多いと推測された。

これらのことより、前立腺さらには精囊腺の慢性炎症が妊孕性に対して重大な影響を持つことが考えられる。

質問 黒田 恭一(金沢大学泌尿器科)

精囊腺炎の診断にX線学的所見がとり上げられているが、診断基準となった所見について伺いたい。またその診断はX線学的所見のみによったかどうかについても伺いたい。

答 妹尾素淵(東京船員保険病院)

精路造影のみにて精囊腺炎を診断したわけではありません。

追加 石神襄次(神戸大学泌尿器科)

前立腺炎は必ずしも全て不妊の原因となるものとは考えていない。とくに結核性炎症で精液中結核菌陽性で、直腸触診上も明らかに変化をみた症例に自然妊娠の可能であった好例を経験している。

23. 不育症患者夫の精子 DNA の検討

山田昌夫, 野口昌良, 八神喜昭
(名古屋市立大学産婦人科学教室)

不妊症夫婦の約半数は、男性側に何等かの異常があるとされている。また精液に関する種々の検討がかなり

以前よりされているが、精子 DNA 量に関しては 2, 3 の報告はあるものの未だ明確な結論は得られていない。今回われわれは不育症患者の夫の精子 DNA 量について検討を加え、若干の知見を得たので報告した。測定は自記分光光度計による顕微分光測光法により二波長法を用い測定した。各症例について約 50 個の精子 DNA 量を測定し、その平均値、分散を検討した。対照群の平均値は 0.401、一方不妊症群の平均値は 0.329、で妊娠初期習流群の平均値は 0.410 であつた。このことは DNA 量 (任意単位) の平均値は、それぞれの間において、有意差はないことを示すが DNA 量の分散に関して考えれば、平均値のあたりでピークを示すものと、広い分散を示すものとが認められた。本来精子 DNA 量は体細胞 DNA 量の $1/2$ 量を示すはずであり、しかも一定量を示さなければならぬ。それが平均値としては同じ様に表わされても症例によつては広い分散があるということは DNA 量に同一人の精子の中で差があり、染色体構成等にも大きい個体差を持つと考えられ、この点に不妊、流産因子の一つを求めることが出来るのではないかと考え、今後尚、症例数を増やし更に詳しい検討を加えて行きたいと考えています。

24. 馬精子の凍結保存に関する研究、とくに精子の凍結能に及ぼす卵黄とグリセリンの効果に関する研究

西川 義正 (京大農)
四之宮 重徳 (釧路農協連)

著者らは馬精子の凍結保存に関する一連の研究のなかで、希釈剤中に含有される卵黄とグリセリンの効果につき、つぎのような結果がえられた。

1. 馬精子の凍結能を高めるために卵黄がきわめて効果がある。しかしその濃度は精液希釈液中に 0.5% 程度の低い濃度においてもかなり有効である。なお卵黄の適濃度は 5% 前後である。
2. 馬精子を凍結する場合グリセリンの添加はきわめて重要で、その濃度は 5% 前後である。
3. グリセリン添加から凍結までの時間を 18~32 秒に短縮しても、凍結精子の生存性はきわめて高く、基準の 2~3 時間と何ら変らない生存性がえられた。
4. グリセリン平衡後精子周囲のグリセリンを除去すると凍結精子の生存性は極端に低下する。このことからグリセリンの精子に対する耐凍効果の主作用は精子細胞の周囲にあるように思惟される。

25. ヒト絨毛細胞に対する抗体の影響

○中根茂雄, 渡辺紘一, 中北武男
伊藤祐正, 八神喜昭
(名古屋市立大学産婦人科)

胎児および胎盤の胎児部分は、父親由来の遺伝子を受けついでおり、遺伝的に母体の組織とは異つている。したがつてこれらは母体から見れば同種移植片と考えることが出来、免疫学的機序による流産その他の異常状態がおこりうるということが予想される。われわれは以前から多方面よりこの問題に approach を試みているが、今回は絨毛細胞に対する抗体が産生された場合、それらが実際に絨毛細胞にどのように影響するかを *in vitro* において観察検討した。

すなわち家兎を免疫してえた抗ヒト絨毛家兎血清中のガンマグロブリン分画を抽出し、免疫粘着反応によつて十分に特異的抗体活性を認めたものを、ヒト絨毛細胞単層培養に種々の濃度にて加え、絨毛細胞増殖抑制作用を見た。また絨毛抗体産生が考えられる 褥婦血清について、免疫粘着反応にてその抗体活性の有無を検し、かなりの頻度に抗体産生があることを確認し、抗体活性をもつ血清から抽出したガンマグロブリン分画を同様に絨毛細胞培養液中加入して観察した。

一方、宿主絨毛関係においては、液性のみならず細胞性免疫の関与も十分に考えられるので、同様の培養系において自己リンパ球の影響、更に血清抗体の附加における作用をもあわせて観察し若干の知見をえたので報告する。

質問 都 竹 理 (阪大産婦人科)

①妊婦血清中に *paternal autigin* に対する抗体が存在し、*In vitro* で trophoblast と反応するといわれましたが、妊娠中、*In vivo* ではどうなりますか。

②これらの抗体 (7S- γ グロブリン) は胎盤を通過しうるでしょうか。

答 中根茂雄 (名古屋市立大学産婦人科)

1) *in vivo* においてはどうか?

in vivo においても、絨毛に対する感作は、おこつている場合があるが、不明なる原因によつて免疫学的攻撃がおさえられている可能性が考えられる。

2) 妊娠中も、感作は起こる可能性はある。

3) 胎盤は、抗体を通加する可能性が強いが、IgM にある場合、疑問があるので今の所、はつきりした回答は出来ない。

26. Histocompatibility antigen に対する抗体の精子運動性に及ぼす影響について

○都竹 理, 佐治文隆, 小川 誠
若尾豊一, 根来孝夫, 倉智敬一
(大阪大学医学部産婦人科)

さきにわれわれはマウスの精子表面に存在する histocompatibility antigen について 定量的検討を行ない、僅かであるが存在することを確認した。一方ヒトでは妊婦または経産婦のかかなりの者に paternal histocompatibility antigen に対する抗体の存在することが確認されている。それでは精子はこの抗体によつて果たしてその運動性が障害されるのか否かについて検討を加えた。

実験方法: C3H/He マウス origin の悪性腫瘍 Myeloma は腫瘍特異抗原のほか C3H/He の histocompatibility antigen を豊富に含んでいる。そのためこの腫瘍を C57BL/6J マウスに移植することにより C3H/He の histocompatibility antigen に対する強力な抗体を得た。一方マウスの精子浮遊液を Freund' adjuvant と共にメスマウス皮内に投与し、抗精子抗体を得た。次に補体として使用するヒト、家兎、モルモットの新鮮血清中には、共にマウス臓器抗原に対する自然抗体が存在していたのでマウスの Spleen cell で十分吸収を行なつた。

実験成績: C3H/He マウスの精子浮遊液を抗精子血清および吸収補体と混合した所、30分後には運動精子は全く認められなかつた。次に C3H/He マウスの精子浮遊液を C3H/He の histocompatibility antigen に対する抗血清および吸収補体と作用させた所、6時間30分生存していた。一方対照として精子浮遊液を正常マウス血清と作用させた場合も6時間30分生存しており、histocompatibility antigen に対する抗血清は精子の運動性に対し殆んど影響を及ぼさないことを知つた。

質問 香山 浩二(徳島大学産婦人科)

①先生の実験結果では histocompatibility antigen に対する抗体は精子不動化作用を示さなかつたわけですが、その原因として精子細胞中の histocompatibility antigen が細胞表面に express されてないためなのか、または抗体抗原反応は起つているが、その結果として精子不動化が起らなかつたのか、いかがお考えですか。

②マウス精子に対する自然抗体の存在を指摘されましたが、先生は自然界に精子に cross reast するような抗原が存在するためとお考えですか。

答 都竹 理(大阪大学産婦人科)

1. Histocompatibility antigen は精子表面に express されていると考える。Histocompatibility antigen

に抗する抗体が精子不動化作用を示さないのは、抗 AB 血清が精子不動化を起さないのと同様に、抗原が精子 membrane に lacate している場所に関係があるものと思う。

2. 精子抗原だけというより種特異抗原などに対する抗体が自然抗体として存在し、精子不動化を起すのであろう。

27. 精子不動化試験定量化の条件検討

土屋邦男, 香山浩二, 奈賀 脩
磯島晋三

(徳島大学医学部産婦人科学教室)

われわれはこれまで原因不明女性不妊の原因の1つとして精子不動化因子が関係している可能性が大きいこと、および不動化因子が主として精漿に対する抗体様性質を有することを報告してきたが、今回は不動化因子の有無をしらべる為に用いる精子不動化試験(S.I.T.)の感度を高め、かつ定量試験として用いる為に条件検討を行い、次の様な結果を得た。

1) 10%非働化正常家兎血清添加生食水で1回遠沈洗淨(1,500rpm, 5分間)した精子浮遊液を用いた方が従来の新鮮精液を用いた場合よりも測定感度がはるかに良好であった。2) 3人の Donor の精子を用いて8例の血清の S.I.T. を行つたが Donor によつて S.I.T. の結果に相違は認められなかつた。3) S.I.T. には0.04ml 中に約10 C'H 50の補体を含むモルモット血清を用いると最も感度がよく、AB 型人血清は補体価も低く感度も悪かつた。4) ×200にて1視野中の精子50の運動率を4視野数えて平均%で算出すると正確な精子運動率が得られた。5) 精子不動化作用の程度をあらわすの $\frac{C-T}{C} \times 100$ (C: S.I.T. における対照正常人血清中の精子運動率, T: 被検血清中の精子運動率) で算出して精子不動化率(S.I.R.)とするとわれわれが使用した家兎抗人精液血清の稀釈倍数との間にS字状減少曲線を作製することができ、S.I.R. 90~20の範囲は直線関係がえられた。90以上の場合は稀釈した上で S.I.T. を行えばよい。この様に一定の標準抗血清を用いて標準曲線を作つておけば患者血清の抗体価を標準血清と比較することが可能である。

質問 八 神(名古屋市大産婦)

AB 型 Human serum は emplenment として使用し得ないとの結論でしたが、その理由を如何にお考えか。

答 土屋 邦 男(徳島大婦人科)

モルモット血清, AB 型人血清共に補体の成分の組成

の分析は行っておりませんので明確な事は云えませんが、同じ補体価のモルモット血清と AB 型人血清を補体として用いると家兎抗人精液血清はほぼ同じ程度の精子不動化を示したので、AB 型人血清を補体として用いられないのは補体価が低い為であるということが最も考えられる。

28. 不妊患者血中精子不動化抗体に関係する抗原の検索

鎌田敏雄, 土屋邦男, 香山浩二
奈賀 脩, 加藤秀之, 磯島晋三
(徳島大学医学部産科婦人科学教室)

われわれはこれまで原因不明不妊婦人の中で血中精子不動化因子を有するものが約20%存在することを証明しており、またこの因子が抗体としての諸性質を有するものであることを報告してきた。今回はこの不妊婦人血中精子不動化抗体がいかなる抗原によるものかを精子不動化抗体を有する原因不明不妊患者血清の吸収法を用いて検討してみた。吸収効果をよくする為に、適当に稀釈した患者血清を先ず凍結乾燥したヒト肝および腎の抽出抗原で吸収してみたが、その精子不動化力価は吸収前後において全く変化がなかった。また精漿中には人乳との共通抗原として lactoferrin が含まれておりこれが精子の Coating antigen になつてゐることが Rümke やわれわれの実験により明らかになつたのでさらに人乳蛋白で吸収を試みたが、肝、腎の場合と同様吸収前後において精子不動化力価に変化はなかった。最後に凍結乾燥した無精子症患者精液で吸収を試みたが実験に供した4人の不妊患者の血中精子不動化抗体は全て吸収された。以上の吸収実験により原因不明不妊婦人血中に見出される精子不動化抗体は精漿特異抗原に対するもので、肝や腎の Homatic antigen とか人乳中の精漿との共通抗原に対するものでないことが判明した。しかし1例の婦人において肝や腎、人乳蛋白、無精子症患者精液によつても吸収されず洗浄精子によつてのみ吸収される症例を得ており精子特異抗原に対する抗体の存在も考慮する必要があるが大部分は精漿特異抗原によるものであることが判明した。

29. 走査型電子顕微鏡による家兎卵の表面構造の観察

○清水工経, 岩城 章(東邦大学)

従来の電子顕微鏡はきわめて薄い切片を用い、限られた一局面での観察であるが走査型電子顕微鏡は検査対象の立体像および表面構造を追求するのが主眼であり、着床等における子宮内膜および胞胚の変化を検討するのに

有効であると思われる。卵管に採卵されてから着床後に至る種々の段階の卵を観察したが、方法的になお検討すべき問題であると思われる。

実験材料：交尾後12時間の未受精卵，18，24，52時間の受精卵。4～7日までの free lying の胞胚および着床後の胞胚。

実験方法および所見：固定後脱水法は有機溶媒法のうちエタノールと醋酸アミルを用いた。着床前の卵ではアルコールの方がやや操作し易いが、mucin coat のため異物や器物と付着し易い。Moog で展開した Embrinic disc の試料においては醋酸アミルでは接着と収縮が同時に起り、多数の皸裂を生じエタノール法が操作し易い。一方着床後の試料では醋酸アミルを用いた方が外観上でも約 1/3 の縮少ですみ、contamination も少なく、構造的歪みも少ない。一方エタノールでは蒸着時残存していたアルコールが蒸発するため急激な収縮のため試料に皸裂が多く生じた。初期の卵では卵丘細胞のかたまりの所見であり、Denudation 後から着床前の stage までは比較的变化が認められない。着床後では胞胚と子宮の収縮度に差があり、ariention が困難であつた。

質問 石田 一 夫(新潟大学農学部)

拝見した走査型電顕による Blastocyst の Microvilli は透過型電顕の像とかなり異なつてゐるようですが、このちがいをどう解釈したらよいのでしょうか。

答 清水 工 経(東邦大学)

ブラストシマトのマイクロビリーの観察は今回は提出しておりませんが、子宮内膜でした。第1番目は卵丘細胞でした。

追加 菅原 七 郎(東北大農学)

私共の研究室でも走査型を用い受精から始まる分割時の卵子の表面構造を研究しております。卵子の固定は2.5グルタル、アルデヒド (Na 塩のみの燐酸緩衝液) で90~120分固定して、エタノール脱水で行つた。結果はスライドのようです。

30. ICR 系マウスの過排卵と過剰妊娠に関する研究

○遠藤 克, 西川濱八(日大医公衛)

伊藤 雅 夫(日大医衛生)

佐久間 勇 次(日大農獣医)

前報で、CF#1, CFW 系マウスの過剰妊娠に関して、PL を投与すると妊娠率、着床数、生存胎児数が増加すると報告した。今回は、ICR 系マウスの過排卵誘起と過剰妊娠の成績を報告する。方法：供試マウスは、ICR 系の末経産マウスで14時間照明とし、過排卵誘起には PMS 2.5 IU~30 IU, 48時間後に HCG 5 IU を皮

下注射し、24時間後に殺し卵管内卵子を記録した。過剰妊娠は、過排卵誘起と同様に処置し、雄と交配させ陰栓を認めてから妊娠第19日に殺して妊娠率、着床数、生存胎児数を記録した。

結果：過排卵誘起における排卵数は、各試験区20匹で自然排卵数14.5個に対し、PMS 2.5IU で \bar{x} 16.0 個、5IU で \bar{x} 19.9 個、10IU で \bar{x} 35.9 個、15IU で \bar{x} 52.3個、20IU で \bar{x} 56.9個、30IU で \bar{x} 17.7個であり、5IU から15IU まで直線的に増加し、さらに20IU で若干の増加が認められたが30IU ではかえって排卵数は減少した。過剰妊娠の成績は、PMS 2.5IU で妊娠率60%、着床数 \bar{x} 7.8個、生存胎児数 \bar{x} 6.7個、PMS 5IU で妊娠率80%、着床数 \bar{x} 16.6 個、生存胎児数 \bar{x} 13.3 個、PMS 10IU で妊娠率87%、着床数 \bar{x} 26.9個、生存胎児数 \bar{x} 19.0個、PMS 15IU で妊娠率71%、着床数 \bar{x} 26.3 個、生存胎児数 \bar{x} 14.1 個であつた。妊娠率はPMS 5および10IU が高く、着床数はPMS の投与量とともに増加し、生存胎児数は10IU まで増加したが、15IU ではかえって減少した。以上のようにICR系マウスの過排卵はPMS 5~20IU、過剰妊娠はPMS 10IU が有効であると考えられる。

質問 木下 佐(東邦大学産婦人科)

1) PMS 30IU 投与により急激に排卵数の減少を示す理由について。

2) さらにPMS 量を増やした場合の排卵数の変化について。

答 遠藤 克(日大医)

①PMS の投与量が30IU を越えると排卵数が減少するが、これは、成熟した卵胞が排卵せず、閉鎖性の黄体に変ることによるものと考えられる。

②共同研究者の伊藤が、他の系統でPMS 40IU まで検討しているが、それによると排卵しない個体が数例認められるようになる。

質問 一戸喜兵衛(和歌山医大)

(1) 一般に過剰排卵数は投与 gonadotrophin の増加に相関して増してゆくわけですが、PMS が20IU を越えると急に減少してしまふ、という御発表の現象につきまして、どのように解釈しておられるか御教示願いたい。

答 遠藤 克(日大医)

(1) Gonadotrophin によつて成熟した卵胞が排卵せず、閉鎖性の黄体化によるものと考えられる。

31. 卵子の Aging とその超微細形態について

板倉紘一、鈴木秋悦、藤原達司
浜田康生、三谷 仁、浜田光麿
(慶応義塾大学産婦人科学教室)

最近、受精を中心とした哺乳類卵子の動態が、重要な問題としてクローズアップされてきているが、方法論的な難しさもあり、その研究報告は少ない。

遅延受精 (delayed fertilization) に関する研究は、各種動物について報告されてきているが、最近、自然流産または先天異常発生との関連で、特に問題とされてきている。遅延受精に伴う、卵子の受精前の老化現象、その病因として重視されている。

われわれは、最近、卵子の老化現象の形態学的分析を目的として、卵胞内卵、受精卵、未受精卵の電顕像について検討をくわえてきている。

今回の報告では、成熟雌性家兎を使用し、HCG 投与により排卵を誘発し、排卵4、8、12および16時間後と推定される時期に、卵管内より未受精卵を採取し、それらの超微細形態について検討した。

その結果、排卵12~16時間後の卵子より退行性変化がみられ、特に、規則的な microvilli の消失、卵黄周囲腔内における lamella およびそれより生ずる vesicular element の出現と顆粒物質の増加、卵黄膜下の表層粒の減少とその卵黄実質の中央への移行などが特徴的な変化として注目された。

質問 石田 一夫(新潟大学農学部)

1) 卵子の受精可能期間と関連のある organelle の変化について教えて下さい。

2) Aging によつて cortical granules は消失しないという報告があるが、この報告では消失すると述べておられます。この相違をどう考えたらよろしいでしょうか。

答 板倉 紘一(慶応大産婦人科)

(1) われわれの実験では、家兎を使用し、排卵後12時間で、卵黄膜直下の cortical granule の消失と卵黄実質中央への移行がみられた。動物の種属の差というものも関係するのかも知れない。

(2) 家兎の場合、排卵8時間後に卵子の受精能力がなくなるが、それと超微細形態上の変化の相関については、われわれの実験の目的でもあり、検討したい。

質問 菅原 七郎(東北大農)

1) 兎卵子では未受精卵でも排卵後12時間経過すると cortical granulus (CG) が消失するとのことですが、消失の過程は受精卵子の場合と比較して、殆んど同じなのだろうか、又は違いがありましたら教えて下さい。

2) 未受精卵での CG の消失は卵管分泌液の作用とみることとは出来ないでしょうか。

答 板倉 紘一(慶応大)

Cortical granule 消失の過程に関しては、われわれも興味をもっており、まだ報告できるデータをもつていず、残念である。この問題の解明について、何か御教示いただければ幸甚である。

質問 野沢 あき子(東邦大学産婦人科)

卵子の aging では、細胞質と核、特に紡錘体が問題になると思いますが紡錘体の変化は見つかりませんでしたでしょうか。またその部分について追求するとしたら非常に難しいとお考えでしょうか？

答 板倉 紘一(慶大産婦人科)

今回は主に細胞質中の成分について、その超微細形態上の変化について報告した。核とその他については、これから検討したい。

質問 一戸 喜兵衛(和歌山医大)

卵子の aging の限界は形態的变化とともに機能的にも意義づけられなければならないと思います。最近老化卵が受精した場合 triploidy の受精卵ができ易いといわれますが、このような機能上からの御検討もされたかどうか御教示願います。

答 鈴木 秋悦(慶大産婦人科)

Aging の問題を形態面での変化の分析に限らず、機能面での関連で良く追求したいと思うが、Aging のプロセスはその経時的な変化をもつて行われてくるものであり、その間に先天異常あるいは流早産の原因とも関連した現象が起る可能性があるわけであるがその詳細については今後更に追求したいと思う。

32. 当教室における系統的不妊診療の現状 (第1報)

麻生武志, 杉本 修, 余語郁夫
本橋 亨, 青地秀樹, 杉並 洋
藤井信吾, 加藤隆夫, 西村敏雄
(京都大学医学部婦人科産科学教室)

産婦人科外来における挙児希望の患者は近年増加の傾向にあり、新しい薬剤、治療検査法の開発により治療成績の著しい向上がみられる反面、いわゆる normal infertility を含む多くの治療困難な症例も残されている。当教室において昭和39年7月不妊外来開設以来取扱つて来た症例は4,500組に及び、その治療方法と成績については逐時報告して来たが、更に治療成績を向上させるための診療の在り方についても絶えず検討を重ねてきた。今回は限られた人員で能率的かつ系統的な診療を目指す当教室の不妊外来診療の現状について近年の治療成績と合

わせ報告する。外来を訪れた患者に対し患者並びに夫に関する詳細な予診を必要事項を網羅した予診用紙を用いて行ない、まず絶対不妊因子である無排卵症、卵管閉鎖症、無精子症の有無に識別し、次に病態診断には症例に則した内分泌学的、生化学的、病理組織学的、内視鏡学的検討を行ない、異常が見出され次第治療を行っている。これと同時に、各種データの電子計算機による整理、分析を行っているか、これにより患者全体に関する臨床統計学的な分析を適宜、短時間のうちに行うことが出来ると共に、日常の治療に際しては整理分析された各症例毎のデータをもとに能率よく系統的診療を行うことが可能であり、複雑な因子が多数かかわり合い治療困難な症例に対し、限られた人員で治療成績を向上させる上で、電子計算機によるデータ処理は有力な方法の1つと言えよう。

33. 豚の卵管及び子宮液の採取法、分泌量と2,3の化学的性状

○入谷 明, 佐藤英明, 角田幸生
西川義正(京都農学部畜産学教室)

本実験は豚における卵管液や子宮液の採取方法を確立するとともに、それらの分泌量や性細胞の代謝との関連における生化学的性状を明らかにすることを目的として行なわれた。実験には4頭の豚を使用し、卵管液の採取には長さ50cm 内径1mm のシリコンゴム管を卵管采に結紮装着し、子宮液の採取にも同様のカニューラを頸管部から子宮体部にかけて装着した。子宮角への装着は液の流入口を閉塞させ採取が困難であつた。なお子宮卵管接続部は軽く結紮した。毎日1回採取後分泌量を記録し、直ちに遠沈し、上澄は化学分析まで -20°C に保存された。乾物量、蛋白、糖、乳酸、GPC diestrase 活性は演者らが兎や緬羊、山羊の分泌液の分析に使つた方法により測定された。無機塩類は原子吸光光度計により定量された。卵管液の分泌量は1日両側当り2.9~7.0ml 子宮液は2~6ml であつていずれも卵巢ホルモンの影響をうけ、排卵期に多い。蛋白濃度は卵管液で1.0~1.4g/100ml、子宮液で3.5~5.5g/100ml、非蛋白窒素は卵管液、子宮液ともに70~90mg/100ml であつた。卵管液の Na は220~250, K は45~52, Ca は5~6, Mg は0.5~0.7mg/100ml、子宮液ではKが卵管液よりもかなり高い以外はほぼ卵管液に近似していた。

34. 子宮卵管造影と腹腔鏡所見との比較検討 (特に卵管性通過を中心として)

山本 浩, 岩田嘉行, 井上 彬
中村英世, 関根旨之

(川崎産婦人科産科)

女性不妊症の子宮卵管造影 (HSG) と腹腔内所見を比較検討した報告は少いようである。私達は両者に比較検討を加え、卵管周囲癒着のある症例では①卵管内残像、②卵管周囲に一致した残像、③卵管部位に一致した陰影欠損、④網目状ないしは刷毛ではいたような残像のみられることを認め、既に報告している。

今回は、腹腔鏡検査を施行した最近年間の77例のHSGについて、各卵管の通過性と、前述の4つの所見の有無と、腹腔鏡所見とを比較検討した。造影剤としてはリピオドール UF を使用し、腹腔鏡検査時には色素通水にて通過性を確認した。

卵管の通過性を症例別に比較すると、両側共に診断が一致したのは81.3%で、他は一側のみ的一致率であった。個々の卵管別では90.7%の一致率となる。

癒着診断について HSG と腹腔鏡とを比較すると、両側共に一致したのは61.0%で、一側的一致は26%、両側共不一致のものが13.0%で、個々の卵管としての一致率は74.0%となる。不一致の大半は卵管周囲癒着を誤って読影したものであった。

以上より、HSG の前述の4つの項目を読影すればかなりの正確さで癒着診断が可能であることが示唆される。

35. 心身医学的観点からみた卵管疎通性

池田友信, 恒吉康男, 森 一郎
(鹿児島大学産科婦人科学教室)

不妊症婦人で心理状態の障害が認められやすいことは、最近諸家によって指摘されているが、とくに卵管疎通性の検査ではこの点への考慮が重視されている。そこでわれわれは心身医学的観点から被検者の心理状態の分析、自律神経機能検査を行ない、卵管疎通性との関連を検討してみた。24~37歳の原因不妊婦人のうち、諸種検査で異常や器質的病変が認められなかった23例について、月経周期の第6~8日目に、心身医学的なスクリーニングとして、心理状態の検査にはMR, MAS, MPI などの諸テスト、自律神経機能の検査にはVテストを行なった後、卵管造影術を実施し、38% Lipiodol を105mmHgの一定圧のもとで注入し、造影剤の卵管通過時間をX線テレビ透視下で測定した。その結果は心身医学的にみて

問題のある婦人では、問題のない婦人に比し、有為差をもって、造影剤の卵管通過時間が延長する傾向がみられた。このことが、婦人の不妊の原因とどのような関連があるか不明であるが、心身症的傾向の強いものでは卵管疎通性の検査にあたって万一疎通性が認められない場合でも、やたらに造影剤注入圧をあげて卵管の攣縮性を増加させ、疼痛や不安感を与えるよりは適当な鎮痙剤や精神安定剤の応用を考慮すべきであると思われる。

質問 馬 島 季 麿(日大産婦人科)

①被検者の性格と卵管疎通性との関係についてどのような成績を得られたか。

②不安疼痛による影響を完全に除去するには全麻下による HSG がよいと思うが非麻酔下と全麻下に行った HSG の所見に何らかの差異があつたら教示されたい。

答 池 田 友 信(鹿児島大学産婦人科)

1. HSG による造影剤の卵管通過時間に対する影響で somatic pain に匹敵できるぐらい精神的不安等の factor の影響は大きいものと思われる。

2. (回答は交見室で)

質問 長 田 宏(川崎市立病院心療産婦人科)

①さきの当学会総会で、われわれはいわゆる児を希望する、真の母性的女性では、卵管通気検査の上では、身体的疼痛、負荷に対して、さほど変化を示さず、心理的不安を与えることにより、大きく spastic の変化が現われましたが、T-V 透視下で如何でしたでしょうか。

②心身症的なものは鎮痛剤、安定剤の使用が良いとのことですが、先づ面接を含めた心理療法の適用が考えられると思いますがこの点いかがお考えでしょうか。

答 池 田 友 信(鹿児島大学産婦人科)

1. 性格テストとしては、スクリーニング法として主として MPI テストを行なっているが、このうち N-item (neurotic factor) の点数の高いものでは、造影剤卵管通過時間が一般に延長していた。

2. HSG で疼痛や不安を完全に除くためには全麻が必要であるが、これは今回のわれわれの心身医学的観点からの検索目的に合しないものと思われ、全麻については施行せず、Xylocaine ゼリーによって器具の接着部位からの刺激をできるだけ除去することにつとめた。

36. 子宮卵管造影法後の妊娠例の検討

百瀬和夫, 中村 博, 仲村健一
比嘉国郎, 平敷好雄(東邦大学)

昭和39年より46年末までに児希望で来院した患者5948例について、子宮卵管造影法と妊娠成立の関係についてしらべてみた。

1. 当科で造影法を行なった3678例中540例14.7%に、行なっていない2269例中214例9.4%に、その後の妊娠がみられた。造影法をうけた外来受診期間が比較的長いから、妊娠例が多いように思われる。

2. 造影法から妊娠成立までの周期数をしらべてみると、0回59例、1回60例、2回42例、3回56例など比較的早い時期に妊娠例が認められた。原則として月経終了から3、4日ごろに造影法を行なうことにしているが、3678例中59例1.6%が造影法を行なった周期に妊娠していることは、不妊患者の診療上軽視できない。

3. 造影法後妊娠例の卵管X線像をみると、両側疎通性良好403、一側疎通性良好69（うち外妊4）、両側癒着19（うち外妊3）、一側癒着他側閉塞18（うち外妊3）、両側閉塞21（うち外妊6）、不明8であった。造影法で卵管に疎通性障害が認められた症例では、術後に妊娠した場合、外妊である率が高い。

4. 両側閉塞像で術後妊娠した21例では、卵管形成術をうけたもの11例、卵管妊娠になったもの6例を除く4例とも、頸管裂傷があつたり、子宮アトニーのため造影剤が卵管内に十分注入されなかつた“見かけの閉塞像”であつた。

37. 卵管形成術症例の検討、特に病理組織像を中心として

高野 昇, 川島 裕, 清水三郎
田巻勇次, 大久保紘也
(千葉大学医学部産科婦人科)

最近6年間に、45例の卵管形成術症例を経験し、この中7例に妊娠をみている。この45例中33例より卵管の一部を採取することが出来たが、この病理像を中心として、開腹所見術式および卵管への手術侵襲程度等から予後の検討を試みた。

開腹時の肉眼所見で癒着は45例中42例にみられたが、癒着の強い症例ほど術後疎通性の回復維持期間が短い傾向が認められた。しかし肉眼的に癒着が主な症例は他の所見が主なる症例よりも妊娠の成功例が多い傾向がある。

術式では癒着剝離術に妊娠成功例多く、開口術では膨大部1cm以内切除による開口術症例に妊娠がみられ、1cm以上切除による開口術には妊娠例がみられなかつた。狭部に於ける開口術は全く不良である。卵管1cm以内、1cm以上切除による端々吻合術両方ともに妊娠を認めている。移植術は3例で、術後疎通性回復は良好であるが、妊娠を認めていない。

病理組織学的変化を単純に表現する目的で、卵管の部

位を粘膜上皮、上皮下結合組織、筋層の三部に分け、その変化を正常に近いものをIとして、変化の弱い順にII、IIIと分類し予後を検討してみたが、総括すると組織学的に変化の軽度なもののほど、術後疎通性の維持期間が長い傾向を示した。

以上一部卵管の病理組織像を中心として予後の検討を加えたが、ある程度その予後を推測することが出来た。更に経験を重ね検討する予定である。

質問 山口 竜二(奈良医大)

術後卵管再鎖は炎症の残存にあることは演者の示されたとおりだが、しからば何故に炎症が長く残存するのだろうか。起炎菌の性質からして急速に炎症は消失するはずだと思うが、これについて御意見があつたら御教えねがいたい。

答 高野 昇(千葉大学産科婦人科)

他の開腹症例の術後と同様に考えます。

術後、通水あるいはチュービングが逆効果になるとも考えられるが……。

38. 卵管因子障害による不妊症の検討

市川文雄, 森田勝己, 西川 潔
浜田春次郎

(大阪医科大学産科婦人科)

卵管因子障害にもとづく不妊は不妊症において最も重要なものである。現在、臨床的に卵管疎通性を検索する方法としてHSG, Rutin test, Hydrotubationの一乃至二者が行なわれているが、今回われわれはこれら三者について行ない、器質的、機能的卵管因子障害とに分類し、さらに相互間の疎通面、波型面までの一致率を調べた。HSGとRutin testの間では疎通面での一致率は78.6%、波型面での一致率は62.1%、HSGとHydrotubationとの比較では疎通面で97.7%、波型面での一致率は91.1%であり、Rutin testとHydrotubationとの疎通面での一致率は84.4%、波型面での一致率は69.0%であつた。

機能的疎通障害例に行なつた自律神経機能検査結果では副交感神経機能亢進を44.7%、全自律神経機能異常を42.1%に認め、卵管疎通性良好の不妊症患者に比べ、高率であつた。

治療法としては、痙攣型ならびに機能的閉鎖と推定される閉鎖型を示し、副交感神経機能亢進を示す例に副交感神経遮断剤であるピセラルジンをを用い治療した結果76.2%にその改善をみた。また、器質的閉鎖型を示し、自律神経機能検査において、異常を認めなかつた例にはフィブリン溶解酵素活性化剤であるウロナーゼ1000単位

を20mlの生理食塩水と混和し、施行しており、現在までのところ約50%の12名に疎通性の改善をみとめた。

質問 岩田嘉行(川崎市立病院)

同一症例に通気、通水、および子宮卵管造影を行っていただけるが、同一周期に施行されたものであるかどうかという点と、一定の順序で行われているかご教示下さい。

答 市川文雄(大阪医大)

1) 原則として同一周期にて行なっておりますが、次周期、次々周期にまたがることもあります。

2) 通気、通水、Hystersの順に行なうことを原則としていますが、時には順序が変わることもあります。

39. 実験的家兔卵管炎の光学ならびに電子顕微鏡的観察

高野昇, 大久保綜也, 川島裕
小林総介

(千葉大学医学部産科婦人科)

女性不妊の中で、いまだ卵管炎に起因するものの比重はきわめて大きい。

われわれは、卵管炎が卵管の運動性、分泌機脂、ひいては卵輸送機能などに、どのような影響を与えるのかを検討するため、引き続き実験を行ってきた。

今回は主として牛型結核菌感染後、3週間経過の家兔人工卵管炎の光学的、電子顕微鏡的变化を中心に、スライドを供覧、検討を加えた。

菌感染方法により、病変の出来方に著しい差異がみられる。直接卵管腔内に、各種菌を注入した場合、牛型結核菌以外は、ごく軽度の変化しか認められない。牛型結核菌は家兔卵管に比較的大きな変化を起す。その変化は菌注入後2週ではごく軽度であるが、3週後になるとあきらかな変化がみられるようになる。その変化は、粘膜上皮下結合織中を走る細小血管を中心に粘膜上皮下結合織に現われる。大型の細胞質の明るい遊走細胞を主とした多数の細胞が現われ、基底膜に乱れを起し、粘膜上皮細胞の配列に乱れを見せる。今回はこれらの感染後3週の比較的軽度の変化を中心に光学ならびに電子顕微鏡的に観察、検討を加えた。この牛型結核菌感染後3週の家兔卵管の変化は日時の経過と共に強くなり、乾酪化、空洞化がみられるようになる。これら経時的病変像については現在続けて検討中である。またこれらの病変が卵管の機能面にどのように影響をもつか検討の予定である。

質問 山口竜二(奈良医大婦人科)

卵管結核は血行性に始まるものと理解しているが、演者が卵管内に直接菌を注入された理由は何でしょうか。

答 大久保綜也(千葉大学医学部産婦人科)

問. 何故直接的に卵管腔内に牛型結核菌を注入するのか?

答. 過去の実験で、種々の方法で感染手段を求めたが、全身の変化が強すぎるので、何とか弱くて済む方法と考えて実験手段としました。

問2. TB菌は、血行性に感染するが、局所への注入で所見が変わらないか。

答. 一般的な結核病変の像と光学的にも電顕的にも全く同じであるように見えます。

40. 卵管形成術における Mulligan's hood の使用経験

林方也, 浜田宏, 近藤慶明
(東洋医科大)

飯塚理八(慶応義塾大)

卵管形成術の成績を左右する因子は多いが、問題は如何にして再癒着を防止するか、そして術後の卵管機能を回復せしめるかにある。1966年 Mulligan は卵管 phymose および溜水腫に対する開口術45例に彼の考案する hood を使用し、それ迄の疎通率64%から87%、妊娠率14%から36%への向上をみた。私どもも1968年以来、子宮卵管造影、腹腔鏡により障害部位を確認した通水不成功例18例の采部形成および開口術後にこれを装着し、14例78%の再疎通を得、かつ4例22%の妊娠成立をみている。

この hood は組織非刺激性の silicon で作られ、12週後に腹腔鏡または再開腹により除去されるもので、その結果人工的卵管采ともいべき部位の形成を期待する方法であるが、私どもは4年間の経験から、ある程度の組織刺激性のあること、除去までの期間は8~12週が適切であること、開口部位の組織学的所見などを観察し、さらに除去後の再癒着の問題、除去の方法などに関する検討を加えた。再疎通率が向上するに比して、妊娠例の少ない傾向が認められ、再癒着の問題から一步すすんで、妊娠成立に結びつく卵管機能の回復という概念をも含めて、今後検討すべき問題が残されている。Mulligan's hood 装着は、卵管再疎通に試みられてよい一方法であると考えるが、卵管生理の基礎の上にならば、さらに改良すべき点があらうと結論される。

質問 柴田直秀(東邦大学産婦人科教室)

かなり大きな Mulligan's hood を Laparoscopy で除去されるそうですが、套管はどの位の大きさのものをまたどの場所から、どういうふう除去しておられますか。套管はお使いにならないんですか?…再開腹のケースも Laparoscopy と vaginal ope との併用は考えら

れませんか。

答 林 方 也(東洋医大産婦人科)
套管なしで Laparoscopy でとることもある。

14. 不妊患者における子宮内膜性因子の検討

細田 肇, 桃井俊美, 村上 昇
近藤正樹, 楠原浩二, 蜂屋祥一
(東京慈恵会医科大学産婦人科学教室)

われわれは不妊症患者の着床期で、その子宮内膜の全層を採取し検索している。その結果、器質的異常の他に、機能的形態異常すなわち、①同時性異相型、②分離性異相型、③偏在性混合型、④孤立性混合型、⑤分泌不全型などの各種があり、これが正常婦人と不妊婦人とは有意の差をもつて存在することを発表してきた。子宮内膜は、内分泌動態の影響と細胞固有の組織受容性が相互に作用しあつて種々の機能を発揮している。従つて内膜組織の機能異常もこの内分泌および組織受容性の両者の関係により一定の様式のもとに発現すると考えられる。

今回は、これら機能的形態異常の成立機序解明のため増殖期と着床期の内膜診(前期診および後期診)を行ない、同時期の内分泌環境の検索結果のうち主としてBBTとの対比検討を行なつた。全検索例18例で、前期診正常にて後期診正常のものは4例でその大部分はBBT正常パターンであつた。前期診正常で後期診異常は6例あり、BBT上排卵を中心とした異常を、前期診異常で後期診正常は3例あり、BBT上前期診採取後の内分泌と組織受容性の円滑化を、前期診異常で後期診異常は3例あり、周期前半に起因する全周期に及ぼす内分泌異常を推測させた。

42. 不妊婦人の子宮内膜についての病理組織学的検討

○下村 宏, 加藤 俊, 安部 宏
松尾雅治, 照屋好雄, 宮原通義
森永英徳
(久留米大学産婦人科学教室)

近年、不妊症の問題は産婦人科領域において益々重要な位置を占め、その原因追求の為各方面からの研究が為されている。一方卵巣機能の Target organ である子宮内膜の組織学的検索は卵巣機能の推測および不妊の診断、治療が可能であるのみならず妊卵着床障害による不妊因子解明に重要な意義を有している。われわれは過去3年間に当科不妊外来を訪れた不妊主訴患者のうち、子宮内膜採取日で明確で且つ分泌期後期の内膜を採取した症例について検討した。内膜の組織診断別頻度は当然分

泌期内膜が全体の66.6%を占めその内黄体機能不全が6.9%含まれている。次いで増殖期内膜の頻度が高く分泌期後期と目される内膜所見に全く分泌期像を呈さぬもので無機能内膜と併せて無排卵を疑われるものである。病的内膜は内膜ポリープ3、肥厚症2、内膜炎2、結核性内膜炎1の8例であつた。また全症例の治療後の妊娠成功率は18.8%で、原発不妊は101例中22例21.8%続発不妊は43例中5例11.6%であつた。妊娠成功例と内膜組織所見から内膜の機能的変化の呈する症例に妊娠成功率が高く、器質的変化を呈する症例では内膜ポリープの1例にのみ妊娠を認めた。これらのことからわれわれは不妊患者の分泌期後期の子宮内膜に組織学的検索を加えることにより、機能的変化による為の不妊か器質的変化による為の不妊かを鑑別することは、以後の不妊治療に際して重要な鍵になるものと考え積極的にこれを施行するに値する検査および治療法だと確信する。

質問 滝 一郎(九大医産婦人科)

1. 子宮内膜肥厚症とはどのような病理組織学的所見を示すのか? 腺腫様増殖とどう違うのか?

2. 子宮内膜炎の組織像についてももうすこし、くわしく説明願いたい。

抗生物質を投与してからどう変化したか?

質問 楠 田 雅 彦(九大産婦人科)

分泌後期の内膜組織像から黄体機能不全と診断されているが、この目的に全面搔爬をすると正確な日付診ができなくなる。可及的多くの Specimene を診る方が良いことは当然であるが、5~6個の小片で十分に(2個でも良いと思う)目的は達せられる筈である。

全面搔爬によつて得た組織すべてを切片にし標本をつくることは至難であり、この点からも全面搔爬は少なくとも機能性異常の診断目的には不適と思つてその点いかがお考えか。

答 下 村 宏(久留米大学)

①黄体機能不全に対しての全面搔爬検査は必要かとの質問ですが、われわれの教室でルーチンに施行した内膜検査の結果、上記の診断がついたのであつて、上記診断のもとに全面搔爬による検査を施行したものではありません。

②内膜肥厚症: Hypeeplasia eudometrii の組織像であるが、比較的軽度のもので定型的ではない。

内膜炎: 炎症性細胞浸潤とそれに伴い内膜腺の萎縮像がみられる。治療としては一定期間の抗生物質並に消炎療法(全身的並に局所的)を行ない、経過観察中である。

43. 子宮内膜における Estrogen 代謝——とくに Estradiol への代謝に及ぼす Clomid の影響

○水元修治, 南 邦弘, 金上宣夫
佐竹 実

(札幌医科大学産婦人科)

Estrogen(E)が target organ である子宮内膜においてどのように代謝されるものかを検討すべく次の実験を行なった。黄体機能不全と診断された不妊患者を対象とし、その1は増殖期内膜を採取し、これと Estrone-4-¹⁴C (E₁-4-¹⁴C) および Estradiol (E₂-4-¹⁴C) と incubation した。その2は月経第5日目より Clomid 100mg/day 5日間投与し、月経第11日目に内膜を採取し、E₁-4-¹⁴C と incubation した。incubation 後 thinlayer chromatography を行ない、さらに radiochromatography により、incubation time 24時間、48時間における放射性 E₁, E₂, Estriol (E₃) の代謝動態を定時的に検討した。

結果: Clomid 非投与例, i) E₁-4-¹⁴C と内膜の incubation では incubation time 24時間には E₂ より E₁ のピークが高く、ついで E₂, E₃ の順にピークの出現をみた。48時間では E₁ を E₂ のピークが逆転し、E₂ のピークが最大でついで E₁, E₃ の順に検出された。ii) E₂-4-¹⁴C と内膜の incubation では、incubation time 24, 48時間のいずれでも E₂>E₁ となり、E₃ は48時間 incubation で検出された。Clomid 投与例。E₁-4-¹⁴C と内膜の incubation により、次の結果をえた。すなわち、E₁ と E₂ の動態は Clomid 非投与例とほぼ同様の傾向をしめし24時間 incubation では E₁>E₂ が、48時間 incubation では E₂<E₁ となるが、E₃ については、Clomid 投与例で特異的な所見として、24時間、48時間いずれの incubation でもピークは検出されなかった。

質問 前山君男(熊本大学産婦人科)

代謝された E₁, E₂ あるいは E₃ の固定法について、若し、TLC のマキャノグラムのみであるとすれば必ずしも R_f に一致したとしてもそのものであると断定するのは危険ではないでしょうか。

答 水元修治(札幌医大、産婦人科)

1. 質問。E₃ のピークはどの様に同定したか

(回答) われわれは Progesterone との incubation で数多くのピークをみとめたので Progesterone 代謝物の固定はかなり問題があると存じますが、Estrogen のピークはお見せしたスライドの如く E₁, E₂, E₃ の3つにピークがみとめておりませんので、R_f 値のみで同定しております。

質問 須川 信(大阪市大)

1. Estrogen と endometrium の incubation を24

~48時間と極めて長時間行なわれているが、その結果が自然的もの (in vivo での反応) を反映していると思いませんか?

2. Clomid による estrone estriol の Conversion 抑制はどのような原因と考えですか? それの説明として必要な Clomid の in vitro での adission 実験はなさっていますか?

答 水元修治(札幌医大産婦人科)

1) 御指摘の通り incubation time 24時間、48時間と非常に長い訳でございますが、in vivo でもこのような代謝が行なわれていると考えることは出来ません。われわれは簡単に in vitro の実験と考えております。

2) Clomid の E₃ への conversion 障害は生体に投与された Clomid の影響 (文献的には酵素活性の障害) と考えております。したがって in vitro で Clomid を同時に incubation しても同じような結果を示すとは考えておりません。

44. ヒト子宮内膜における 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity の酵素組織化学的検討

中原和彦, 須藤幾三, 前山昌男
(熊本大学産科婦人科学教室)

ヒト子宮内膜の 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase について以前より報告してきたが、今回は特に酵素組織化学を応用して同組織におけるこの酵素の分布について検討した。

[方法]

採取した内膜組織は直ちにドライアイスで凍結、クリオスタット (-18°C) で 8 μ の氷結切片とし Balogh (1964) の方法に準じて下記の如き基質反応液*に 37°C 1時間浸漬、グリセリン包埋の後検鏡した。

* 基質反応液

(1) Nitro-BT	5 mg
(2) NAD	5 mg
(3) EDTA	10mg
(4) N, N-dimethyl fromamide	1 ml
(5) 20 α -hydroxypregn-4-en-3-one	5 mg
(6) 0.05mM phosphate buffer (pH 7.4)	2 ml
(7) 5% PVP solution	2 ml

[成績]

ヒト子宮内膜組織の腺細胞に明らかに強い 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity を認めることが出来たが、間質細胞ではその activity は弱かった。

45. 脱落膜形成機序に関する研究 (第二報)

蜂屋祥一, ○塩塚幸彦, 清水新緑
木下英夫, 中島敏男, 徳倉昭治
(東京慈恵会医科)

人子宮内膜の脱落膜化についての形態変化さらにその機能的意義に関しては、いまだ不明な点が多い。われわれは脱落膜形成機序解明の第一段階として、分泌期末期内膜、妊娠初期内膜の電顕的、組織化学的検索を行ない、Predecidua-cell と Decidua-cell の差異を明確にし、すでに第59回不妊学会関東地方部会にて発表した。今回は脱落膜形成に関与する胞胚の着床による内膜への直接作用を解明する手がかりとして、床脱落膜、壁脱落膜等脱落膜の部位による形態的差異を検討し、また同様の観点よりその初期に back-ground となる内分泌環境が子宮内妊娠とほぼ同様と考えられる子宮外妊娠時の子宮内膜の検討を行った。さらに estrogen, progesterone の長期投与時における内膜の反応をみるために、pseudo-pregnancy 療法を行った症例の子宮内膜の検討を行った。いずれも組織化学的検索と共に電顕による超微形態学的検索を行った。

子宮内妊娠例における脱落膜の部位による比較では、細胞配列等の形態的差異を認め、胞胚の脱落膜形成への直接作用をある程度推定し得た。また Pseudopregnancy 例にては1969年臨床大会シンポにて蜂屋が述べた如く、妊娠性脱落膜と全く類似の脱落膜は形成し得なかつた。子宮外妊娠例にしては、出血等の合併症の為、内膜像は多様性を示すが、脱落膜細胞の認められた例にては、壁脱落膜類似の形態が認められた。

46. 双角子宮31例に対する Strassmann 氏手術成績

川島吉良, 成田 収, ○鈴木正利
(名古屋大学産婦人科)

双角子宮は、Müller 管の癒合障害によつて生じた奇形といわれ、1907年 Paul Strassmann により膣式に手術された。その後腹式にされるようになり、また Jones 氏手術もおこなわれている。今回われわれは、名古屋大学産婦人科にて双角子宮と診断され、Strassmann 氏手術を行った31例の手術成績を報告する。31例中生児を得た者16例、生児を得なかつた者15例である。手術適応例では、習慣性流産は19例中13例に生児を得ているが、不妊症を適応としたものは9例中2例しか生児を得ていない。月経困難症を適応とした3例は1例に生児を得ている。生児を得なかつた例の内分けは、不妊9例、自然流産2例、子宮外妊娠2例、早産にて死亡2例である。術

前術後の妊娠経過を比較すると術前62妊娠中、満期産2、早産2、自然流産58に対し、術後29妊娠中、満期産18、早産3、自然流産8となり著効を示している。帝切は8例で他は経膣分娩である。子宮破裂、癒着胎盤、弛緩出血などは幸いに経験しなかつた。以上、31例の双角子宮に対する Strassmann 氏手術により、満期産率を術前の 2/62 より術後の 18/29 まで上昇せしめ、時に習慣性流産を適応とする場合の成績良好なることを認めた。

質問 桃田俊美(慈恵医大産婦人科)

①Strassmann 手術の適応または規準について：不妊に対する手術後の妊娠率が、習慣性流産に対するそれに比較し不良であるが、とくに不妊症患者にこの手術を施行する際の明確な規準または適応を、きめているでしょうか。

②術後妊娠までの期間とその間の治療法について：最近、われわれが経験した2例は、いずれも術後2年を経っていたが、御発表例のうち、妊娠した最短、最長期間はどの位でしょうか。またその間如何なる検査、治療を行ったらよいでしょうか。

質問 楠田雅彦(九大産婦人科)

①私共も15~6例に Strassmann 手術を施行し、良い成績をえています。この Op の実地基準になる Control 群の出産率についての調査成績があつたらお教え下さい。

②われわれは Op. 後の所見をみるという意味もかねて、すべて帝切を行なつていますが、先生の分娩様式を選択はどのような基準でやつてくれますか。

答 鈴木正利(名古屋大学産婦人科)

Strassmann 氏手術

①不妊を適応とする場合の手術にふみきる条件について

(答) 不妊を適応としたものは成績が悪いので手術にふみきるには慎重にしております。不妊因子が現在行なわれている方法では双角子宮以外に発見できない場合には、しばらく経過をみます。そして不妊が続行する場合は、年齢、不妊期間を考慮して手術にふみきます。

②術後の妊娠期間および治療について。

(答) 術後の妊娠までの期間の最短は3カ月であり、最長は6年でありました。術後は子宮内腔、卵管をたしかめるために HSG を施行し、随時、通水、通気療法を施行しております。

③術後の帝切の適応について E. Strassmann も述べているように術後は、帝切がすぐ適応になるとはわれわれも考えていない。18例中、8例帝切を施行しているがその時の適応は、産科的適応を基準としている。しかし帝切の産科的適応には広義の適応と、狭義の適応があ

り、われわれは広義のゆるい適応を Strassmann 氏手術後には採用している。

① 双角子宮のまま満期産になる率およびその場の手術適応について。

(答)

Strassmann 氏手術を行なわなかった例を含めての統計はないが今回の31例中では、術前62妊娠中2例(3.5%)満期産をしている。

E. Strassman の報告も双角子宮で術前の満期産率は約3%であったと記憶しています。手術にふみきるかどうかは、満期産がつづけばそのまま様子をみてもよいと考えるが流早産の比率が高ければ、やはり手術適応となると考える。

47. 外傷性子宮腔癒着症と不妊

○杉本修, 大島正尚(京都大学)

外傷性子宮腔癒着症(癒着症)と不妊との関係が次第に注目され、その発表も次第に増えている。本症の診断は従来、症候学的特異点ならびに子宮造影像からなされていたが、ヒステロスコピーを駆使することによつて更に適確な診断が下せるのみならず、治療および予後追跡にも有用な方法であることが分つた。現在までの107例のうち37例は不育、70例は不妊を主訴とするものである。ヒステロスコピーの動機となつた要因は子宮造影像異常76例、既往症から23例、慢性子宮内膜炎8例である。ヒステロスコピーによれば癒着の部位、範囲のみならず、癒着部の病態、すなわち子宮内膜性、筋線維性、結合織視下に、辺縁癒着は Kelly 鉗子を用いて剝離術を施行した。このうち73例には IUD を挿入して再癒着を防止した。現在治療中のものもあるが、IUD 装着期間は2~8カ月に及んでおり、この間定期的にヒステロスコピーで予後追跡を行なつてきた。現在まで33例の妊娠例があるが、本症では卵管閉鎖(26例)や子宮内膜部分的發育不全(17例)合併しているものがあり、癒着が広範にわたるもの、辺縁部癒着は予後が悪いことが判明した。

質問 柴田直秀(東邦大学産婦人科)

1) Hysteroscopy のスライドで拝見したところ、子宮内の筋性癒着のかなり強いものが手術対象となつていますが、切断した断端の隆起はその後問題になりませんか。そのような例でも妊娠しましたか?(妊娠:2例ある由)

2) Hysteroscopy の手術手技は、産婦人科の世界(8月号)で拝見しますと、貴論文では Scope と Kelly の鉗子を交互に挿入して手術を行つておられるようです

が、出血を洗う流水中で観察しながら手術するというURO的な手技はお考えにならないのですか?

答 杉本修(京都大学産婦人科)

①筋線維性癒着でも、剝離後にその部分に内膜被覆が起りますが、完全な回復は難しいようです。現在2例の妊娠例がありますが、1例は流産に終つております。

②中央部癒着は直視下に外套管を押し進めることにより、鈍性に癒着を剝離することが可能です。だが辺縁部癒着、特に結合組織性のものでは、一度ヒステロスコプを抜去し、癒着部の狙いをつけて Kelly 鉗子で剝離を行ない IUD を挿入します。一度では完全剝離は難しく、この操作を毎周期繰返す必要がある症例もあります。

質問 森下宗司(名城病院)

1) HSG とヒステロスコプの両者をおやりになつておられますが、三型の癒着の像を HSG のみである程度鑑別する方法は見当りませんか。例えば癒着像の辺縁等の性質から判別出来れば有難いと思います。

2) 結合織性等の癒着で剝離または切断後の子宮内膜の「うら張り」の状態(表は増殖)はどのようになります、ヒステロスコプで追跡された結果がわかつていましたら御教え下さい。

3) 私どもは少数ではありますが総て腹腔から入つて癒着を剝がして殆んど全例成功しております。

答 杉本修(京大産婦人科)

①HSG 所見から癒着症の癒着部の組織構成を推測することは不可能と考えます。特に内膜性癒着では HSG の検査操作だけで癒着部が剝離することもあり、このような例では HCG による癒着症の診断が不可能になります。

②結合織性癒着も中央部にあるものは外套管で鈍性に剝離することが可能ですが、辺縁部にあるものは難しい場合が多いようです。このような場合は剝離を一回に強行することなく、数回に分けて行ないますが将来開腹術による検討が必要かと考えています。

48. 視床下部性分化の螢光組織化学的研究

石塚直隆, 中西勉, 丸山孝夫
(名古屋大学産科婦人科学教室)

一部の合成グスターゲンが、ラットの雌胎仔の性中枢分化に影響を与え、胎生期にその臨界期が存在する事は、既に証明されている。この性中枢分化の臨界期が、人においてはどの時期に存在するかは、未だ全く不明である。最近、McCann 等は視床下部のモノアミンが FSH, LH の放出に重要な役割を演じていることを、

示唆する報告をしている。また 1964 年に Fuxe は、視床下部諸核、時に tuberoinfundibular system に属するニューロンの神経伝達物質がドーパミンであることを、蛍光組織化学的に証明し更に、このドーパミンの転換率が、種々のホルモン環境により有意に変動することを報告している。

そこで、人の性中枢分化の臨界期を究明する手掛りの一つとして、われわれは視床下部のモノアミン作働ニューロンに着目した。すなわち分化の途上において、神経伝達物質の発現する時期は、丁度そのニューロンの機能が開始する時期に相当すると推測したからである。

先ず、発着段階におけるラットの視床下部の、弓状核、正中隆起外層等のモノアミン蛍光の局在性を、Falk & Hillarp (1962) によつて確立された方法で、蛍光組織化学的に追求し、その出現時期が性中枢分化の臨界期の生後 5 日目に、ほぼ一致することを確めた。次いで人胎児の視床下部モノアミン作働ニューロンの蛍光を 22 例の人工妊娠中絶児で検索し、在胎 5 カ月以後にこれを認めた。

質問 森 下 一(徳島大学産婦人科)

1) 下垂体門脈系の primary capillary loops は胎生いつ頃から出現するのか。

2) モノアミンが胎生 5 カ月以後にみられたから、これだけで 5 カ月以前に人の性中枢分化の臨界期が存在すると推論しても良いのでしょうか。

答 丸 山 孝 夫(名大産婦人科)

1) capillary loop の発光は、Rinne の報告では、18~32週位に完成される、と云つておりますが、われわれは、蛍光組織化学的には、capillary loop の発育の状態は検索していない。

2) 動物実物を基礎に Critical period の決定のパラメータの一つとしてアプローチしてみた。モノアミン蛍光、即、臨界と結びつけるには資料はまだ十分ではないと思つている。

質問 亀 谷 謙(京都府立医大解剖)

1. ドーパミンの蛍光が有るか無いか、あるいはどの程度あるかということ云うには確実なテクニックを害するが、蛍光の消退する原因として、

1. 死後採取までの時間
2. 蒸気固定してから切片作製までの時間
3. 切片を作つてから検鏡撮影までの時間

以上のうち 3 は最も嚴重に直後に行うべきで、次いで 2, 1 と思うが、それぞれの製作までの時間はどのように注意してなされたか。

2. arcuatus に出てくる時期は arcuatus 位置をはつきり同定して行はないと false negative もありうると

思うが、連続切片等で位置の同定はされたか。

3. 電子顕微鏡で検べられるより明瞭に真相が把握すると思います。

司会 石塚先生質問に対し

電頭でラットでは両方やつてますのでかなり参考になると思います。

答 丸 山 孝 夫(名大産婦人科)

1) 人の場合、種々の難しい問題があり時間的にも、動物実験と全く同一条件では行えなかつた。

2) ヒト胎児の場合は連続切片を 100 μ 間隔で作製し見落しのないようにし、同時にヘマトキリンエオジンまたはトルイジンブルー染色で部位を決定した。

3) 電頭的検索は、まだ行っていない。

49. XY 型を示す Gonadal Dysgenesis の 1 例

関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

最近性染色体が XY 型を示す pure gonadal dysgenesis の 1 例を経験したので報告する。患者は 25 歳の未婚の法律的女性で原発無月経の訴えて来院した。生下時体重は 3260g で正常、現在の身長 138cm、体重 38kg である。生来吃りであるが既往歴に特記すべきことはない。Phenotype は女性型であるが腋毛、陰毛を欠き、乳房の発育は軽度である。外陰部は女性型で膣は殆んど正常。鼠蹊部に腫瘤に触れない。estrogen および progesterone で出血がある。性染色質 (buccal smear)、drumstick (白血球) は陰性で F-body は 60% 陽性である。末梢血による染色体分析で白血球 150 ケ中 144 ケが 46, XY、細胞 1 ケのみ 45, X を示したが他の細胞 5 ケもすべて XY 型を示し mosaicism は考えられない。皮膚培養による染色体分析は現在検診中である。手掌の皮膚紋理を検討した結果、指紋、総隆線数、atd angle 共に Turner 氏症候群を思わせる特徴を示した。

開腹により発育不全の子宮とほぼ正常の卵管および小さな両側性腺を認めこれを両側摘出したが、その組織像は殆んど脂肪組織で特に右側は streak gonad である。左側性腺には gonadal cords 様構造と sex duct の遺残、Rete tubuli が見られるのみで他に辜丸または卵巢と断定し得る所見は見られない。性腺摘出術後における尿中、血中 hormone を定量したが、尿中 17-KS は手術後減少し、血清 FSH、LH に変化を認めなかつたが血清 FSH は最初より高値を示した。本例は私の調べた限りではわが国で第 3 例、世界で第 8 例目の症例と考えられる。

質問 田 中 良 憲(岡大産婦人科)

本症についてはその 1 例を産科と婦人科に報告してあ

るので追加する。また本症例の低身長をどの様に説明されるのか、尿中17KS が術後低下した理由は、また手のX線像は如何でしょうか。

答 関 光 倫(千葉大学産婦人科)

①Phenotype が Turner 氏症候群であることの原因は不明。

②Gonad が睾丸か卵巣か決定出来ない様な XY 型を示す pure gonadal dysgenesis は少ないと思う。文献をお教え頂きたい。

③手のX線撮影はしていない。

50. 新生児にみられた X/XY/XX の染色体構成をもつ男性仮性半陰陽の一例

矢 吹 朗 彦(公立能登総合病院産婦人科)

1970年に娩出された半陰陽の染色体と発育経過について報告した。両親は血族結婚ではなく、母は妊娠中に性ホルモンの投与やX線照射はなかつた。児は妊娠36週で娩出された1749gの未熟児で、外陰部は尿道下裂を伴なう男性性器とも、肥大した陰核をもつ女性性器ともれた。臈はなく、男性型の尿道を有していた。染色体構成は X/XY/XX の mosaic で96細胞検索中、染色体数45=72%, 46=17%, 44=5%, 90=2%, その他5%の分布を示した。18細胞につき核型分析を行ない、45X, 46XY, 46XX, 45XX, 4-, 44XX, C-, 44XX, 2-, 5-, 44XX, 1-, 3-および90, XXXX, A-などが検出された。性染色質陰性であつた。性腺は両側とも精巣であつたが、右側に卵管、左側に精管が確認された。2歳をすぎた現在では体格は小さく、身長に比して下肢が短いのが特徴である。性格、嗜好は全く男性的である。本症は性腺を中心としてみれば男性仮性半陰陽であるが、染色体構成から考察すれば配偶子および受精卵の時期の性染色体の不分離や消失が原因であり、特に XO の存在は、この特異な性腺や内外性器の発生に影響をえ仮性半陰陽的表現をとつたのであり、発生的には真性半陰陽に類するものではなからうか。2歳7カ月の24時間尿中ホルモンは各々、Testosteron 14.5 mcg, 17-KS 0.3mg, 17-OHCS 1.3 mg, 下垂体性ゴナドトロピン4 HMGU 以下, Estrogen 9.6mcg であつた。

質問 水谷修太郎(阪大泌尿器科)

1. 真に testis の histology であるか否か検討されましたか。かなり primitive な gonadal anlage の変化したものとは考えられなかつたか。

2. X, Y の identification として、autoradiography や F-body について確認されたでしょうか？

答 矢 吹 朗 彦(公立能登病院産婦人科)

顕微鏡的には、金沢大学第一病理に依頼したものである。

Y染色体は、Gグループのものより、少し大きめで、棒状を呈し、短型のより短いものをY染色体とした。

51. 不妊症夫婦460組の統計観察

山本 浩, 岩田嘉行, 前田宣紘
宮本尚彦

(川崎市立病院産婦人科)

不妊症夫婦において、男性女性の両因子を同等のレベルで組合せ、検討した報告は少いようである。私達は最近3年間に当科を訪れた460組の不妊症夫婦を両因子の点から検討を加えたのでその成績を第一報として報告する。

男性側としては精液検査、女性側としては排卵機能および卵管通過性をとりあげ、その異常をみると、着子減少症は105例(22.8%)、無精子症は33例(7.2%)、排卵障害は40例(8.7%)、軽度通過障害は87例(24.2%)、高度通過障害は33例(7.2%)、両側卵管閉鎖は20例(4.3%)にみられた。

3カ月以上の予後追求により、15例(32.8%)の妊娠を確認した。各検査毎の妊娠率をみると、精子濃度5000万以上で36.3%、1500~5000万で24.6%、0~1500万で33.3%、無精子症で15.2%で、両側通過良好例35.9%、軽度通過障害例28.7%、高度通過障害例30.3%、両側閉鎖例5.0%であつた。なお無精子症の妊娠例は A.I.D. によるものを含んでいる。

以上不妊症夫婦の精子、排卵、卵管の3因子についてみると、排卵障害と無精子症とはほぼ同率にみられ7~8%であるのに比し、両側卵管閉鎖は5%と最も少なかつた。また精子濃度と卵管通過性別に妊娠率をみると、相手側に絶対的な欠陥がなければ、いずれか一方が良好の場合に、妊娠率が高く、この両因子が妊孕性に大きく関与していることを示唆する。従つて、不妊症夫婦の検索には、少くとも、この両者が不可欠であるといえる。

52. 当科不妊外来における妊娠成巧例の検討(第2報)

熊本照史, 津田知輝, 尾上 敏一
中村正彦, 柴田干城, 倉野彰比古
楠田雅彦

(九州大学産婦人科学教室)

当科不妊外来において昭和45年9月1日より昭和47年8月31日までの2年間に妊娠を確認し得た103例について検討した成績を報告する。まず原発性不妊55例と続発性不妊48例に分けて初診時年齢分布と初診時までの不妊

期間を検討したのち、それぞれと初診から妊娠成立までの治療期間との関係を見ると、26~35歳の症例は初診から3カ月以内で妊娠した例が多く、25歳以下の症例は治療期間3年までの間に比較的分散し、36歳以上の3例は1年前後の治療を要していた。同様に不妊期間との関係を見ると不妊期間は2年以内の症例は初診から3カ月以内で過半数が、1年以内で約9割が妊娠しており、不妊期間3年以上の症例は1~2年の治療を要し、不妊期間2~3年の症例は治療期間3年までの間に比較的分散していた。103例の臨床症型は、無排卵性症型の中では無排卵周期症から妊娠した症例が多く、排卵性症型の中では疑黄体機能不全症が最も多く、次に多い疑卵管不全と合わせると全例の過半数を占めていた。妊娠成立のための直接有効療法は無排卵性症例では Clomiphene によるものが断然多く、排卵性症例では通水~子宮卵管造影術によると思われる症例が最多で、次いで黄体ホルモン補充療法であった。その後の妊娠経過は分娩確認35.0%、妊娠中29.1%、流産12.6%、不明例23.3%であった。この2年間の不妊外来患者総数は、343例で、結局30.0%の妊娠率であった。

53. 不妊症患者の結婚年齢、既往妊娠に関する統計的考察

○植村次雄、鴻崎次夫、岩崎寛和
塩島令儀

(横浜市立大学産婦人科)

鈴木直行(横浜市立市民病院産婦人科)

吉川絹子(同 看護科)

研究目的および研究方法：結婚年齢と原発不妊との関係および既往妊娠経過の続発不妊に及ぼす影響を調べる目的で、不妊期間1年以上の不妊症患者612名と妊婦4,760名の結婚年齢、既往妊娠について、統計的考察をした。

研究結果および考按：原発不妊群および対照群の結婚年齢およびその配偶者の結婚年齢についてみると、共に原発不妊群の方が有意水準0.01で有意に高齢であることが認められた。

既往妊娠について、まづ最終妊娠をみると、0回経産群では不妊群と対照群との間に有意差は認められなかった。1回経産群では人工流産が対照群に比して、不妊群で有意に低率であった。過去に自然流産、人工流産を経験した割合についてみると、人工流産経験率が1回経産群で対照群に比して、不妊群の方が有意に低く、その他では有意差が認められなかった。所で、その自然流産、人工流産の施行した時期についてみると、両者間に有意差はなかった。更に、初回妊娠経過についても、両者間に

有意差は認められなかった。最後に全既往妊娠についてみると、1回経産群では既往妊娠が正常産だけのものが不妊群に有意に多く認められた。なお、以上のことを不妊期間3年以上のものに限って、同様の検討を試みたが、殆んど同じ結果であった。

以上より、従来、人工流産、自然流産が続発不妊の原因になるといわれてきたが、続発不妊の予防の面から、むしろ正常産により注意すべきであることが示唆された。

(講演抄録提出後の検討により研究結果がかなり変わりましたことをおわびします)。

質問 中村英也(川崎市立病院産婦人科)

①原発不妊群の平均結婚年齢が対照群に比して高くなっているとのことですが、これについて何か理由あるいは意義を感じられているか。

②続発不妊群(正常分娩後、自然流産後、人工中絶後)が次回妊娠に成功した場合、それまでの期間および妊娠経過に関するデータをおもちですか。

答 植村(横浜市立大産婦人科)

1. 結婚年齢と原発不妊との関係を調べてみた動機は、最近、就業婦人の増加に伴い高齢で結婚する人が増加しているようであるが、これが不妊に関与しているかどうかということでありました。従って、原発不妊への高齢の結婚の関係が示唆されたわけでありす。

2. 既往妊娠経過によつて、続発不妊の妊娠成功例の今回妊娠経過がちがうかどうかについてははまだまとめてません。しかし、われわれの別のデータによると、自然流産後の次回妊娠の自然流産率は正常産後に比して、有意に高いが、人工流産後の自然流産率は、正常産後のそれと比較して、有意差は認められませんでした。

54. 答不妊に関する統計的観察

藤井明和、大村 洸、○所 博史
西島正博、尾崎周一、関 賢一
伊東久夫、林 和彦、石雲サカエ
須永 光(横浜警友病院)

1971年1月から1972年6月まで過去1年6カ月の横浜警友病院における不妊患者数658例について不妊原因を調査し、妊娠成功例を比較検討した。すなわち、(1)当科外来における不妊患者頻度は6.5%であり、原発不妊が47.9%を占めている。(2)不妊を原因別に分類すると、原因の明らかでないものが46.4%にみられ、卵管因子21.1%、男性因子15.2%、内分泌因子10.6%、子宮因子5.9%の順となっている。(3)13.8%に妊娠成功例が認められたが、原因別には、卵管因子31.2%、内分泌

因子20.4%, 男性因子9.7%, 子宮因子5.4%, 不明33.3%である。(4) 成功例のうち, 正常分娩・帝王切開にて生児を得たものは29.7%, 流産7.7%, 現在妊娠継続中であるもの62.6%である。(5) 不妊患者のうち, 既往歴になんらかの開腹術あるもの28%, 結核既往のあるもの1.5%, 甲状腺機能異常あるもの1%である。(6) 妊娠成功例のうち, 開腹術あるもの31.9%, 結核既往あるもの4.4%, 甲状腺機能異常あるもの1.1%である。(7) 原因不明のものは内分泌的な検索を行ない, 不妊症および流産と甲状腺機能異常の関係について T_3 , T_4 を中心として56例について検討したところ異常値4例を得た。

55. 吾が教室不妊外来における臨床統計的観察 ことに卵管因子について

○山田文夫, 清水博幸, 迫 久男
植田勝間, 日高敦夫
(大阪市立大学産科婦人科)

1971年におけるわが教室不妊外来患者の実態について, ことに卵管因子に主眼をおき検討を行った。総数は538例で年齢分布をみると25~29歳が過半数をしめ, また過半数が原発不妊であった。それらの不妊歴をみると2~3年のもの114例, 5~10年のもの116例であり, 既往疾患の認められたものは190例でその約半数103例に虫垂炎をみた。不妊前の妊娠分娩をみると人工中絶, 自然流産, 正常分娩が夫々ほぼ同数であった。次に骨盤内一般内診所見では子宮發育, 位置異常が最多を占め, 最近の月経は整調のものが大多数であった。諸検査の結果, 原因因子を分類挙するに男性因子11.9%, 卵管因子11.2%, 子宮因子13.6%, 機能性因子(排卵障害18.0%) 44.8%, データー不備18.5%などであった。これら症例のうち, この一年間当科で通水法を行った174例では17%に閉塞を, 子宮卵管造影術を行った119例では両側通過68%, 偏側通過21%, 閉塞11%であった。全取り扱い症例のうち受胎成功例は56例(10.4%)で, うち通水法を行って成功したものは原発2例, 続発8例の計10例であった。これら症例について波形分析を行い当初如何なる波形のものが将来通過性をもつかを検討したが一定の傾向をみず, また成功例の通水回数をみても何回以上は反復しても無意味であるというような臨床的目安は得られなかった。従つて卵管因子の存在を知り得た例で治療に用いる場合, 通水法は当初の波形にとらわれず相当期間反復すべきものとする。

質問 矢内原 啓太郎(鎌倉市)

不妊治療の効果判定の観察最短期間は何か月に限定されておりますか, 今回の他の報告者にもうかがいます。

これは統計観察をする上に一定しておく必要があると思います。

尚反復通水の必要性を私も感じます。私は通水でなくモルヨドールによる通薬が有効のことがあると思います。

答 山田 文夫(大阪市大産婦人科)

①今回は昨年度のデータをまとめたものです。最近新しい方法が開発されるので年々のデータを比較することにし, 年毎にまとめています。従つて本日のデータの観察期間は昨年末で締切つた成績です。

②造影剤注入は通水より有効との経験ももっているが今回は通水のみデータをまとめた。なお薬物通水については来年にでも発表する。

答 楠田 雅彦(九大産婦人科)

治療効果の判定に要する期間は私の知る限りでは取決めはなく, また不妊原因や治療法によつても異なると思う。

しかし, ごく一般的に考えると, 健康な夫婦が何らの作為を施さずに性生活を送つた場合, 約10カ月に1回は妊娠するという結果が出ているので, 大体この位の観察期間をおくのが理論的には妥当であろうと思うが, 実際には治療効果を焦る不妊夫婦に長い観察期間をおくことは仲々むづかしい。

56. 停留睾丸の臨床統計

清水 憲, 大橋輝久, 高田元敏
(岡山大学医学部泌尿器科)

停留睾丸における内分泌学的環境をしり, 男子不妊症との関連を追究する研究の一環として, 今回は先ず, 次にあげる事項について臨床統計を行ったので報告した。対象は昭和42年1月から昭和47年6月迄に岡大泌尿器科を受診した167例である。①受診年齢: 7歳迄に受診した症例が約66.5%であった。②母親の妊娠中のホルモン投与の有無と生下時の状況: ホルモン投与があつたと認められた症例は5例, また, 生下時難産症例は12例であった。③既往症その他の奇形との合併症の有無: 既往症としては, ヘルニア, 尿道下裂等があり, その他の奇形を合併していた症例は約30%であった。④患側: 右側32%, 左側38%, 両側30%であった。⑤部位: ソケイ部が73.9%, 腹部が26.1%であった。⑥術前のホルモン療法: HCG 単独, 男性ホルモン単独, HCG+男性ホルモン療法を行っているが, 6例に自然下降を認めた。⑦睾丸固定術施行年齢: 4~8歳に施行したものが約76%であった。⑧尿中ホルモン: 尿中17-KS 17-OHCS は, 年齢に相当する正常値あるいは多少低値, 尿中ゴナドト

ロピンは、片側性に比し両側性のものがいく分高値であった。⑨ゴナドトロピンテスト：著変なかつた。⑩睾丸生検：思春期前迄の発育は同じで、思春期以後のものでは、健側に比し、精細管直径の短少、基底膜の肥厚、ヒアリン化を呈し、精子形成能の遅れを認めた。その他、過去5年間に治療を行った20歳以上の症例の妊孕性について検討した。

57. 停留睾丸の X 線学的診断法

酒徳治三郎, 桐山雷夫, 上領頼啓
林田 重昭

(山口大学泌尿器科学教室)

1969年 Ducharme らによつて発表された inguinal herniography を停留睾丸の診断に応用し、満足すべき成績をえたので、そのX線学的分類法および睾丸組織像との関係について報告する。

Urografin を腹腔内に注入した後に立位にて撮影した。その所見を睾丸固定術中所見と対比検討したところ、睾丸の位置、大きさ、腹膜鞘状突起の性状は31例、44停留睾丸中41睾丸(93%)において一致した。またX線像は次のように分類するのが妥当と考えた。すなわち鞘状突起が閉鎖している非交通型を A、そのうち鞘状突起無形成腹部睾丸 A₁ が5例、鞘状突起閉鎖鼠径部睾丸 A₂ が11例であった。また鞘状突起が開存している交通型を B とすると、鞘状突起形成不全停留睾丸 B₁ が10例、鞘状突起完成停留睾丸 B₂ が14例および migrate testis B₃ が4例であった。

術中の睾丸生検組織像と分類型との関係を検討したところ、鞘状突起が未発育な B₁ 型において睾丸の退行性変化が最も高度であった。これらの成績は、停留睾丸の造精機能に関する予後判定の上に参考になるものと思われる。

58. 造精機能障害における血中 FSH, LH について

○小松洋輔, 友吉唯夫(京都大学泌尿器科)
永 山 洋 一(京都大学第2内科)

睾丸-下垂体系の gonadotropin 分泌調節機構のうち、不明な点が多い FSH 分泌調節における睾丸の役割を明らかにする一助として、造精機能障害によると考えられる男子不妊症を対象とし、血中 SFH, LH を radioimmunoassay により測定し、次の結果を得た。

1) plasma FSH は正常群、乏精子症群の平均 11.1 mIU/ml に対して、無精子症群は平均 18.1 mIU/ml と高値を示すが、さらにその睾丸組織によつて分析する

と、精上皮の存在しない群(平均 21.0 mIU/ml)のみ、有意に高値を示した。

2) plasma LH は正常、乏精子症群、無精子症群で、各々、平均 18.2 mIU/ml, 23.0 mIU/ml と有意差はないが、無精子症群のうち睾丸組織に精上皮を欠く群は 27.6 mIU/ml と有意に高値を示した。

3) 睾丸組織学的所見(無精子症群)を定量的に評価することによつて、plasma FSH との関連をみたが、両者の間に相関関係はなかつた。すなわち組織所見の悪化とともに、plasma FSH が上昇するという関係はなかつた。

4) 睾丸組織に精上皮を欠く、無精子症群では、plasma FSH と LH の間に正の相関関係が認められた。

以上の結果から、FSH 分泌調節機構における精上皮、Leydig 細胞の、それぞれの役割について論じた。

59. Estrogen 投与による Spermatogenesis 抑制に関する実験的研究

木村正一, 寺田雅生, 加藤修爾
熊本悦明

(札幌医科大学泌尿器科学教室)

Estrogen の投与量および期間と Spermatogenesis 障害との関係を追求する目的でこの実験を行った。

生後53日目の Sprague-Dawley strain Rat 32匹を8群に分類し、I群からIV群は35日間投与、V群からVIII群は49日間投与で、I群、V群は control とし、ごま油のみ 0.1ml を連日皮下注射した。Estradiol-17β はごま油に溶解し、II群とV群は 10μg、III群とVII群は 20μg、IV群とVIII群は 40μg を連日皮下注射した。

A) 精細管の真円に近い横断面で各精細管が含む Germinal cell の状態により i) Spermatocytes only, ii) Step 1-7, Spermatids only, iii) Step 1-8, Spermatids, iv) Step 1-7 および 15-19 Spermatids に分類した。i) は Spermatids を全く含まず Spermatogonia, Spermatocytes のみのもので ii) は Step 15-19, Spermatids を全く含まないものである。各群につき 200 コの精細管につき算定すると、①Control では正常の精細管分布、②Step 1-7 only は II 群で 0.5%、III 群 29.5%、IV 群 60.5% と増加、③Spermatocytes only は IV 群で 1.0%、VII 群 9.5%、VIII 群 27.3% と増加してくる。B) Germinal cell index についてみると(各群につき 15 個の Stage V および VI の円形精細管につき算定)、①late spermatid より減少し、Estrogen の投与量、期間を増せば index は減少する。②Spermatogonia の変化はないが Spermatocytes にもわずかに index の減少をみ

た。

60. 男子不妊症の血中 Testosterone に関する研究

○岩崎 皓, 今野 稔, 穂坂正彦
西村隆一, 高井修道
(横浜市立大学泌尿器科)

近年, 精子形成機序における Testosterone の役割が重要視されつつある。一方最近ようやく血中 Testosterone が比較的簡単に測定されるようになり, 男子不妊症の睾丸における Testosterone の分泌状態を解明する手がかりが得られるようになった。

そこでわれわれは男子不妊症を対象とし, 血中 Testosterone の測定, および HCG 負荷による血中 Testosterone の変動, 更に睾丸間質細胞の機能と精子形成との関連性について, 組織学的検討を加えた。

男子不妊症23歳より49歳の31例の血中 Testosterone 値を Competitive Protein binding 法により測定した。その測定値の範囲は195~638 μ g/dl であつた。(正常範囲300~1120 μ g/dl) このうち精路通過障害のあつた2例をのぞき, 29例について更に軽度乏精子症(精子数4500万/ml 以下で1000万/ml 以上のもの)。高度乏精子症(1000万/ml 以下のもの) および無精子症との3群に分類して, 血中 Testosterone 値との関係を検討した。軽度乏精子症9例中9例全例が正常値であつた。高度乏精子症は3例で, そのうち2例が明らかに正常値より低く, 211 μ g/dl および274 μ g/dl で, 他の1例は正常値であつた。無精子症17例では7例が低値を示し, 10例が正常値であつた。すなわち, 高度乏精子症および無精子症においては血中 Testosterone 値よりみて, 正常値を示すものと, 異常低値を示すものとの群に分類されることが判明した。

質問 酒 徳 治 三 郎(山口大学泌尿器科)
HCG 投与後の治療成績はいかがですか。

答 岩 崎 皓(横浜)
HCG 刺激テスト後の睾丸組織所見, 精液所見は如何。

今回は特に検討しておりません。

質問 寺 田 雅 生(札幌医科大学泌尿器科)
HCG 負荷後の24時間および48時間の血中 Testosterone 値はいかがでしょう。

答 岩 崎 皓(横浜)
HCG 刺激テスト後, 24hr 乃至2日後の Response の検討は?

HCG 2日間投与後の24hr 後の response として血中 Testosterone 値, 約50%の増加, 3日間投与後の24hr

後の Response は100%の増加として得られた。

61. 男子不妊症のアルギニン療法

○間宮紀治, 今野 稔, 穂坂正彦
西村隆一, 高井修道
(横浜市立大学泌尿器科)

男子不妊症の治療は種々な方法が提案されているが今日いまだに満足すべき成績がえられない現状である。それ故, われわれは従来主として内分泌療法を主として本症を治療して来たが非内分泌療法についても検討すべきと考え今回男子不妊症の14例(乏精子症8例, 無精子症6例)に対するアルギニン療法を試みたのでその成績を報告する。アルギニン投与は1日1.2gm.~1.8gm. を分割内服せしめ3カ月間を1クールとした。乏精子症8例中7例で, 精子数は投与前の1.5倍~6倍と増加した。しかし妊娠成功例はない。1例の乏精子症は男性ホルモンによる rebound を期待して男性ホルモン投与を行った所, 無精子症となり rebound がみられなかつた症例で, この症例はアルギニン投与にも反応しなかつた。無精子症の6例は全例アルギニン投与は無効であつた。

なお, アルギニン投与により血糖値, 肝機能などの変化はみられず, また副作用も認められなかつた。また, これらの症例について, アルギニン投与前後の精液中アルギニンを定量したが, 精液中アルギニンはアルギニン投与によつても変化せず, また, 精子数との間にも一定の関係を見出しえなかつた。

以上の成績より, 男子不妊症に対するアルギニン療法は乏精子症治療に有効であり, 殊に内分泌療法施行前に試みるべき方法であると考えている。

質問 須 川 信(大阪市大産婦人科)

男性不妊の一つとして乏精子症が挙げられ, 日常の治療に, 精子数の増加をはかる方法が講じられ, 御発表のアルギニン療法もその目的にそつたものと解釈されますがこの様な療法が, 実際的に不妊の治療となるのでしょうか。つまり造精子機能を充めることが1コ1コの精子の卵への結合性(受精能)を改善することになるのか? 乏精子症は一つの現象であつて, この現象が出てくるバックグラウンドに不妊の原因を求める可きではないか?

追加 石 神 襄 次(神大泌尿器科)

受精精子の activity が重要であることは勿論であるが, 少なくとも自然授精が行われるためには, 45 \times 10⁶/ml の精子数が必要であり, 事実, これ以上の精子数を増加せしめることによつて妊孕成功例を経験している。従つて, 精子数の増加のみを治療効果の index とすること

は危険であるが、少くとも判定の基準としては重要な所見と考える。

追加 間 宮 経 治(横浜市大)

男子不妊症患者の治療、特に乏精子症の治療においては、精子数を増加させることが、一応治療法として適切と考えている。

追加 片 山 喬(千葉大泌尿)

乏精子症の治療として精子数を増加させることのみでよいとは思えず、他の因子も考慮すべきであるとの意見に賛意を表す。

62. 辜丸組織における Androgens の生合成の研究 検体組織の微量化の検討およびその応用例

○徳坂正彦, 井上卓治(横浜日赤泌尿器科)
関本英也, 古屋幹郎(横浜日赤産婦人科)
公平昭男, 西村隆一(横浜市大泌尿器科)

従来、辜丸における *in vitro* での androgens の生合成を検討するためには、辜丸組織が比較的大量に必要であるとされて来た。従つてヒトの検体は、治療の目的で除辜術を施行した患者の辜丸、あるいは外傷等、偶発的に得られた辜丸が主として研究の対象となつている。もし、生体に障害を与えない範囲での生検組織によつてこの検索が可能であるならば、男子不妊症をはじめ、多くの疾患における androgenes 生合成の過程を明らかにすることが可能となる。

そこでわれわれは、検体組織の微量化について検討した。検体は、治療の目的で除辜した老人辜丸を用い、wet weight で 7 mg から 100 mg までの各重量を 10 分割し、progesterone-7 α -³H を substrate として、各組織重量における androgens の生合成を検索した。

組織重量と total products との関係では、40 mg を境として 40 mg から 100 mg の間では、組織重量が変化しても total products は一定となる。一方、生成された testosterone と組織重量との関係は、50 mg 以上で testosterone の生成は一定となつた。

更に、この応用例としてグランフェルター症候群 2 例について検討した結果、progesterone より testosterone の転換率は 3.6% および 10.9% と低く、これは血中 testosterone 値と一致していた。なお、男子不妊症における辜丸組織中の androgens の生合成についても合せて報告する。

質問 水 谷 修 太 郎(大阪大学泌尿器科)

Δ^5 -route の検討も同時に施行する必要があると思われるが、 Δ^4 -route のみの検討が有意性をもつと考えられますか。

われわれの intersex の material では Δ^5 -route が Δ^4 -route よりも著しく domixunt であつた。

答 徳 坂 正 彦(横浜日赤泌尿器科)

① progesterone を precursor とする利点は progesterone を前駆物質とした場合のみに生成される。16 α -OH-Progesterone の動態をみる事が出来る。また 20 α -dihydroprogesterone の増減も知ることが出来る。

② progesterone からでは辜丸内の enzyme activity を全てみる事が出来ない欠点があるが、辜丸組織内の Androgens の生合成をみる一つの手段として有効であると考えている。

63. 精索静脈瘤患者における両側辜丸生検像について

水本龍助, 鈴木良徳, ○北島清彰
(日本大学泌尿器科学教室)

男子不妊症の原因の 1 つに、精索静脈瘤によるものがあることが知られている。この理由として、通常 1 側に生ずる精索静脈瘤のために、両側辜丸の spermatogenesis の低下が考えられているが、辜丸の組織像については、必ずしも一定の所見がえられていない。

われわれは、最近当科外来を訪れた不妊その他の主訴による精索静脈瘤患者例につき、両側辜丸の生検を行い、組織像の検索と精子数との関連を検討したところ、約半数において両側辜丸の組織像に差がみられた。

質問 木 村 正 一(札幌医科大学泌尿器科)

右側症例に対する Venography の所見はどうだつたでしょうか。

答 北 島 清 彰(日本大学泌尿器科)

右側 Venography は知っておりません。

質問 酒 徳 治 三 郎(山口大学)

治療方法とその成績はいかがでしょうか。

答 北 島 清 彰(日本大学泌尿器科)

手術的療法ではなくて、パラフレボンという薬を内服させている。

64. 血中 Progesterone 連続測定による黄体機能の動的観察

○伊藤銈一, 成田 取, 石塚直隆
(名古屋大学)

近年蛋白質ホルモンおよびステロイドホルモン法の進歩により、排卵をめぐるこれらホルモンの分泌動態が次第に明らかにされ、性機能の解明に大きな進展がみられつつある。われわれも数年前より Competitive protein binding method による血中 Progesterone 測定を行い、正常月経周期、妊娠期における分泌動態について報

告してきた。今回は更に①人工排卵時における血中 Progesterone 値を可及的経日測定を行い、正常周期との比較検討を加えると共に、更に②黄体期に黄体機能を刺激あるいは抑制する目的で、HCG および経口 gestagen を負荷し血中 Progesterone 値を連続測定した結果次の成績を得た。すなわち HMG HCG による人工排卵時においては血中 Progesterone は正常周期に比し極めて高く約 2~4 倍の高値を示す。また黄体期に HCG を投与することにより血中 Progesterone は有意に増加し Norethisterone 負荷によつては逆に黄体機能の抑制をみ、血中 Progesterone の低下する成績をえた。従来より黄体機能検査には尿中 Pregnenediol 定量、内膜組織等があるが、連続測定による動物観察には不十分であり、その点で CPB 法は静脈血少量の採血で迅速な測定が可能である優れた方法であることも強調したい。

65. 老齢動物と成熟卵巣交換移植

一戸喜兵衛, 横田栄夫, 出口信幸
小倉 和子, 岡田雄一, 中山 崇
(和歌山医科大学)

われわれは妊孕齢をはるかに越えた老齢雌動物に成熟卵巣の交換移植を試み、排卵、妊娠、分娩の生殖生理が回復されるのを観察したので報告する。

使用動物は主に C57BL/6J マウスであるが、この動物は400日齢を越えると妊孕性が急減し、450日齢ではかりに妊娠しても litter size は1~2となり、500日齢に至るともはや妊娠はみられない。事実卵巣の老化は組織学的にみると350日齢より開始し、450日齢では黄体は勿論、成熟卵胞もほとんど消失して、未熟および原始卵胞が僅かに残され、大部分が変性組織で占められる。

しかし lifespan に近い500日齢以上の老齢マウスでも、卵巣嚢内に同系もしくは近交系 (C57BL/6J-pm) の成熟卵巣を移植すると、成熟動物間での移植と同様に術後10日前後に陰角化周期が開始され、22±9日後には90%の動物に mating 陰栓形成を認める。かかる移植老齢動物の子宮重量は移植後150日間の観察で、対照老齢動物のその2倍、すなわち正常成熟マウスの重量に回復し、維持されていることがわかった。

更にこれら卵巣移植をうけた老齢動物は妊孕性をも示し、成熟動物間の卵巣交換移植に比べて妊孕率はやや低い、600日齢を越えても妊娠、分娩のおこなわれることが判明した。ただし老齢では産産率が昂まり、ことに近交系間ではこの傾向の強い点が注目された。

質問 九 嶋 勝 司(秋田大産婦)

1. 老齢動物の日齢を確かめるためにどのような注意

をされているか。

2. 老化卵巣を移植した若い動物では、性周期、成熟期の延長などに何らかの影響があつたか。

3. 成熟卵巣を移植した老齢動物で妊娠しなかつたものの、life span はやはり延長したか。

4. Life-Span あるいは成熟期の延長をきたしている因子は移植卵巣のホルモン(主としてエストロゲン)と考えて居られるか。

答 一 戸 喜 兵 衛(和歌山医大)

[1]. 育種学を専攻している専門家が完全管理していて、日齢についてはきわめて詳細確実に算定されています。

[2]. あるとは思いますが、life span を一層厳密にした上で、将来あらためてお答え致したいと思います。

[3]. [2] と同じことになりますが、将来あらためて報告したいと思います。

[4]. もしこれがあつたすれば、移植卵巣の機能発揮がきつかけとなりますが、これとともにこの卵巣機能に対応して同時に醒めた性中枢の機能復帰がひいては間脳生理に好影響を与えるため? という可能性を考えたいのですが。

66. 排卵期を中心とした Plasma LH, FSH, progesterone の動態と黄体機能

楠田雅彦, ○倉野彰比古, 中村正彦
尾上敏一, 津田知輝

(九州大学産婦人科学教室)

排卵性婦人の排卵期を中心とした血漿 LH, FSH, Progesterone の動態および黄体期の Progesterone と子宮内膜像との関係について検索し若干の知見を得た。LH, FSH は RIA-Kit を用いて 2 抗体法で測定し、progesterone は妊娠ホルモット血漿を用いた CPBA 法で測定した。子宮内膜の成熟度は Premenstrual luteal insufficiency index (ELII) を指標として判定した。

BBT の低温期最終日を○日としてその前後の LH, FSH の動きをみると、両者共その peak は-2日から+2日までにみられたが、その値は個人差があり、LH, FSH の peak 値とその後の progesterone の値の間には一定の関係は見出されなかつた。LH の値と BBT、頸管粘液の性状などから排卵日と推定される日を 0 日として前後の progesterone の動きをみると、そのレベルは 0 日まではほとんど上昇せず、+1 日ないしは+2 日よりしだいに上昇し、+3 日より急激に上昇する傾向がみられた。しかし 0 日前より上昇する症例もあつた。黄体期の Progesterone 値と子宮内膜像との関係を見る

と、両者の間に一定の傾向はみられなかつた。これは子宮内膜の感受性その他の factor によるものと考えられる。2例の症例について、1例は排卵期の LH の値が高いが黄体期の progesterone 値が低く未熟内膜像を呈し、黄体機能不全を疑われる例。他の1例は、Clomiphene により排卵誘発を行い、排卵期の LH が比較的 low 値であるが黄体期の progesterone 値は高く妊娠に至った例である。

質問 成田 取(名古屋大産婦人科)

排卵前の progesterone の産生部位と、その LH-surge に及ぼす影響について御意見をお聞かせ下さい。

答 倉野彰比古(九大産婦人科)

LH の値、BBT、頸管粘液性状から排卵日を推定して 0 日としたため、0 日がずれている可能性もあるが、諸報告をみても排卵前より上昇する例、排卵後より上昇する例と個体によつて異なる。この Progesterone の産生部位はやはり成熟卵胞と思う。LH-surge との関係はわからない。

67. 妊娠機序に関連した 2, 3 の知見について

岡村 靖, 倉野彰比古, 柴田干城
黄 弘毅

(九州大学産婦人科学教室)

(主任: 滝一郎教授)

不妊婦人について、内分泌学的診断ならびに治療の検討を続けているうちに、次に述べるような 2, 3 の興味ある知見をえたので報告する。

1) 兎およびラットを用いての動物実験によれば LH (prolactin) が in vitro で progesterone 産生に関与していることが多くの報告でみられることから、私たちは人の short luteal phase、いわゆる黄体機能不全症、および、各種検査において不妊原因が見当たらない婦人(不妊症の)に prolactin の投与を試み、ホルモンの動態を検索し、他方、その治療効果を検討したところ、6年間不妊が続いている婦人において、prolactin 投与により、BBT に変化を来し、妊娠をもたらした。

2) 黄体機能を検討する場合、一般に BBT における高温相の型や、高温の持続期間に注目する傾向があるが、私たちは BBT が 2 相性で排卵性周期を示す不妊婦人において、排卵期における尿中 LH 値の上昇が低い case があることを認めた。他方、BBT はいわゆる黄体機能不全症の型を示しているにも拘らず、妊娠に至り、且つ健康な児をえた case がある。

3) 卵巣における progesterone 産生に関しては黄体期の動態がしばしば検索されているが、私たちは正常成

熟婦人、無排卵周期症患者および、卵巣剔除婦人について plasma progesterone の動態を検討した結果、興味ある知見をえたので報告する。

質問 麻生 武志(京都大学産婦人科)

Prolactin の黄体賦活作用を報告されているが、使用した Prolactin preparation はどこから供給されたものか。

また、その preparatin において、他のホルモンの contamination に関して検討されているか。

答 岡村 靖(九大産婦人科)

prolactin は帝國臓器製を用いました。測定成績から LH の Contamination は少ないように考えています。

68. 抗 HCG のラット性周期および妊孕性に及ぼす影響

川越慎之助, 布川 修, 広井正彦
竹内正七

(新潟大学医学部産婦人科教室)

性周期や妊娠の維持機構には gonadotropins や性ステロイドが複雑に関与していることは周知の事実である。今回われわれは HCG を家兎に投与して作製した抗 HCG 血清を用い、ラットの性周期および妊娠に及ぼす影響を検討した。なお抗血清の抗体価は HCG 感作赤血球凝集反応で検定し 1:5120 以上のものを用い、特異性については寒天ゲル内拡散法で HCG はもちろん、ラット-LH とともに二本の沈降線を生じ、HMG との間にも一本の沈降線が認められた。この血清を 4~5 日周期の雌ラットに、proestrus の a.m. 9.00~10.00 に皮下ないし静脈内注射すると前者では 0.2ml 以上で、後者では 0.1ml でも anestrus となり排卵が阻止された。長いものでは anestrus の状態が二周期以上におよんだ。このことは下垂体 LH の作用が抗 HCG 血清により弱められることを示唆するものであり、また LH が estrogen 分泌に対しても重要な役割を演じていることが推察される。

妊娠ラットに対し、妊娠第 1 日目から 0.3ml づつ 5 日間抗血清を腹腔内に投与すると約 20% で、0.3ml の 10 日間では約 40% に、0.5ml の 10 日間投与では約 57% に服後の死亡、rejection がみられ、妊娠の維持されにくいことを見出した。妊娠後半の 13 日目から 5 日間、この抗血清を投与した例では何ら異常が認められなかつた。これらの事実は、妊娠前半期では LH が妊娠維持に重要で、これが抗 HCG 血清により中和抑制されることを示すものである。

69. 思春期における FSH の Short Feedback 作用

広野 正啓, 田谷一善, 石川順子
五十嵐正雄, 松本清一
(群馬大学産婦人科)

私共は Gonadotropin の short feedback 調節の存在を成熟・去勢メスラットにおいて報告して来た。今回、思春期発来機序を明らかにするため、25日齢の未熟メスラットを用い、NIH-FSH-S9 を視床下部正中隆起に脳内移植した。対照群としてはココアバターのみを移植した。8日後に屠殺し、臓器重量を測定し、血清中 FSH, LH, 下垂体中 FSH, LH, Prolactin を radioimmunoassay で測定し、次の結果を得たので報告する。1) 対照群において、腔開口を生じた3例では卵巣、子宮重量が他の7例より増加しており、卵管に卵を認めたもの1例また黄体を認めたものが1例あった。FSH 移植群中腔開口をみた2例では他の7例に比べて子宮、卵巣重量の増加は著明ではなく、卵管に卵を、卵巣に黄体を認めることができなかつた。2) FSH, LH に関しては、ココアバター移植腔開口群(A)、ココアバター移植腔非開口群(B)、FSH 移植腔開口群(C)、FSH 移植腔非開口群(D)の4群について比較すると、下垂体中 FSH, LH がA群のみで明らかに減少を示した。一方血中 FSH, LH はこの4群間で有意の変化を示さなかつた。以上の成績から思春における FSH の short feedback 作用は成熟期、去勢期のそれに比べてその作用が極めて弱いという結論を得た。

質問 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

- ①卵巣を介しての性 Steroid の影響は如何お考えか?
- ②A群およびC群の例数が少ないがこの間に統計的に有意差があつたか?
- ③Rat-LH-RIA の感度はどれ位か?
- ④NIH-FSH-S9 の LH の Contamination の影響は如何がお考えか?

答 広 野 正 啓(群馬大学産婦人科)

- 1) 移植した時点の状態は一定の状態にあると考えられます。
- 2) A群とC群との例数が少ないということはごもつともでありまして、例数を増す積りで。
- 3) LH の Radioimmunoassay の感度に関しましては、私としては解りません。
- 4) LH の混合は無視しております。

70. Clomid-Epimestrol 同時併用療法

関 光倫, 前田英康, 奥村淑子
田島朝信(千葉大学産科婦人科)

Clomid はその抗 estrogen 作用のために頸管粘液の量および性質を抑制し、高い排卵率の割りには比較的妊娠し難いとされている。われわれはこの Clomid 療法の欠点を補うべく Clomid-Quinestrol 併用療法を試み8例の妊娠を得たが、Quinestrol の併用で時に排卵が抑制されることがある。

さらにわれわれは過去約2年半で197名の各種卵巣機能不全患者に859周期の Epimestrol 療法を行い34名の妊娠を得た。今回は Epimestrol の weak estrogenicity と排卵または妊娠誘発能を利用し Clomid との同時併用療法を検討した。投与方法は主として月経または progesterone による出血の第5日より Clomid 150mg 5日間と同時に Epimestrol 5.0mg 10日間併用投与した。Clomid だけでは排卵または妊娠しなかつた51例に115周期の治療を行い8例の妊娠を得た。内1例は3胎妊娠である。第2度無月経は Clomid-Epimestrol 療法でも排卵しなかつた。Clomid だけで排卵しなかつた25例、第2度無月経を除いた17例中半数以上の10例がこの併用療法で排卵し4例が妊娠した。3例につき Clomid 周期と Clomid-Epimestrol 周期の2周期に渉り頸管粘液の諸性質、smear, 尿中 pregnanediol および子宮内膜像の差を検討したが両者に差が認められなかつた。この3例から両周期を通じ連日採血してあるので今後血清 FSH, LH の変動を定量し Clomid-Epimestrol 療法の併用機序を検討する予定である。

以上、Clomid-Epimestrol 療法は Clomid だけで排卵しない症例に gonadotropin 療法に移行する前に一応試みる可き方法と考える。

71. 卵巣の交換移植と経日的観察

一戸喜兵衛, 小倉和子, 出口信幸
横田 栄夫, 馬淵義也
(和歌山医科大学産科婦人科)

教室では老齢マウスの卵巣を成熟卵巣と交換移植し、既に妊娠、分娩例を認めているが、かかる実験の基礎的な観察として、成熟マウス間での移植卵巣について形態および樹能上の推移を経日的に追跡したので報告する。観察は C57BL/6J の同系間の移植と、C57BL/6J-pm→C57BL/6J の近交系間および129/J→C57BL/6J の異系間の移植で行つた。(1) 同系、近交系間の移植では、移植5日目で卵巣中心部壊死が著明で、狭い周辺組

織帯のみが生存する。この時期では移植卵巣が恰も組織培養あるいは前眼房内移植の状態できちんと育つらしい。しかし移植10日以前に周囲組織と癒合し、周辺部に残った原始、未熟卵胞が再び活動を開始し、15日以前に血管の新生を認める。更に20日目以前には新鮮な黄体が続々とみられる。しかし一方異系間移植 129/J→C57BL/6J では中心部壊死は日と共に拡大し、10日目以後は移植片全面が壊死におちいる。(2) host の子宮重量は、何れの移植でも5日目で去勢レベルに急減するが、その後同系、近交系間移植では再び10日目までに正常重量に回復する。しかし異系間移植では復元せず一途漸減する。(3) 同系、近交系間移植では術後腫瘍化発現までの期間は 8 ± 1 (日) であり、また mating までの期間は 27 ± 9 (日) であった。以上同系、近交系間での卵巣嚢内交換移植は成功率も高く(90%以上)、移植卵巣はまず卵巣嚢内溶液に浮遊状態で生き続け、次いで血管新生と機能発現にいたるものと思われる。

72. 老齢動物における卵巣脾内移植

一戸喜兵衛, 横田栄夫, 出口信幸
小倉和子(和歌山医科大学)

従来卵巣の老化は中枢にさきがけて起るという考えと、間脳の老化がひき続いて卵巣に及ぶと考える説と、相反する2学説があるが、マウスの脾内卵巣移植実験を通じ、この点にふれる些かの知見を得たので報告する。

(1) 卵巣を除去した成熟マウス(C57BL/6J)の脾内に同系マウス500日齢の老齢卵巣と、100日齢の成熟卵巣を同時に並列移植し、hostの去勢成熟マウスの豊かな gonadotrophin 下で移植した両卵巣に如何なる反応差があるかをみた。まず移植成熟卵巣については、3, 5, 15週を通じて腫大が目立ち、著しい成熟卵胞の発育と、半数例以上に黄体化をみた。しかし一緒に移植した老齢卵巣には卵胞成熟はなく、未熟卵胞も3週を過ぎて消退し、変性吸収が著明であった。(2) 去勢、あるいは卵巣をそのままにした500日齢以上の雌老齢マウスの脾内に成熟卵巣を移植し、自らの老齢卵巣及び脾内成熟卵巣の老齢マウスの gonadotrophin に対する反応差を観察した。老齢雌マウスでは去勢の有無に拘らず脾内移植成熟卵巣は移植3~5週で著しく腫大し、卵胞成熟は著しい。また host が去勢成熟マウスの場合と同様に脾内成熟卵巣はしばしば黄体化を認めた。一方自らの卵巣は老化変性が強く、原始、未熟卵胞を認めるに止る。以上老齢マウス卵巣では未熟卵胞は豊かな gonadotrophin にも感受性を示さぬが、上位性中枢は negative feedback によく反応し成熟マウスのそれと余り変らないことが推測

された。

73. 排卵誘発剤長期使用の既往をもつた3症例の腹腔鏡所見と楔状切除術

落合 寛, 蔵本 郷, 丸山 浩
黒川博厚, 川村尚道, 明石敏男
(東京都済生会中央病院産婦人科)

比較的長期間にわたり、薬剤による排卵誘発の既往をもつ3症例の腹腔鏡検査で、やや大~小鶏卵大の卵巣腫大を認め、之等に卵巣楔状切除術を行い、そのうち2例は術後反復性の自然排卵がおこり、他の一例は薬剤投与を併用して排卵し妊娠に成功した。

○症例1. 35歳, 原発不妊(5年) 持続無排卵

既往には F 6066, Clomid, HCG 単独療法はいづれも無効で、HCG+HMG 二段投与5クール中2周期に排卵をみた。腹腔鏡下では両側卵巣とも小鶏卵大で被膜の肥厚著明の為、卵巣の楔状切除術を行い、以来1年半以上自然排卵周期が続いている。

○症例2. 28歳, 原発不妊(4年), 持続無排卵

既往には Clomid, HMG 等の薬剤治療を約2年間行つたがいつれも排卵せず、その間唯1回の自然排卵をみた。腹腔鏡では卵巣軽度腫大のため、楔状切除を行つた。しかし術後約6カ月経過するも排卵なく、Clomidを最初1日50mg 5日間で服用したが無効で、次周期100mg 5日間で排卵し、そのまま妊娠した。

○症例3. 25歳, 原発不妊(3年), 無排卵周期

既往治療は clomid 1日量50mg~100mg 数クール行つても無効、150mg 増量で排卵し、以後本剤投与毎に排卵あり。腹腔鏡では症例2の約2倍大で多嚢性。楔状切除術で反復排卵周期をみるようになった。

結論: 以上のように薬物療法が有効例でも単にその療法を続ける事なく、腹腔鏡検査で観察する事により、より適切な治療ができるものと考えられ、また無効例でも卵巣の皮質の肥厚や肥大があればこれに楔状切除術を加えた後に薬剤治療を行うことでより良い成績を得ることができるものと推察される。

質問 一戸喜兵衛(和歌山医大産科婦人科)

Stein-Lebeuthal 症状をもつ卵巣に楔状切除を行つたあと、排卵、黄体形成が回復された場合それが卵巣のどこからおこつておるか実際に観察される機会がありましたら、御教示下さい。

答 落合 寛

楔状切除術後妊娠し帝王切開術時にその卵巣をみた経験はありますが、どこから排卵するかは見当が付き兼ねます。

質問 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

①HMG-HCG の投与量は?

②Clomid 150mg × 5日間の治療を 12周期も連続された例がありました、これに対するお考えは?

答 落 合 寛

既往に行つた治療法はすべて他の病院でやつたものですので、HMG の使用量については詳細は不明です。

私はむしろ、Clomid が有効であるからということでも唯慢然と長期間同じ方法をつづけることに警告を与える意味でこの症例をだしました。

質問 立 山 浩 道(九州大学温研産婦人科)

不妊領域における腹腔鏡検査は今後必要不可欠のものであると考える。腹腔鏡を行なう際の技術的なことについてお聞きしたい。

①われわれは、GOF 挿管麻酔、インゾール静麻、ケタラル静麻などいろいろ試みているが、先生の御使用になつている麻酔法について?

②気腹の良否が腹腔鏡検査上、重要なポイントとなるが、気腹方法は如何なる方法で、また、ガスは何を使用されているか? われわれは、CO₂ ガスを自動気腹装置を用いて良い結果を得ている。

③気腹時その後における合併症について?

答 落 合 寛

1. 麻酔は現在はずべて挿管の上閉鎖全身麻酔を行つております。この方法ですと Stein 型と診断してすぐ開腹手術に移ることができます。また臨床的に腹腔鏡を行うのは外妊の診断が最も多いので、その場合でも診断が確定後すぐ手術できます。また腹腔鏡の上で本麻酔では筋弛緩剤使用で腹壁の十分の弛緩が得られるので人工気腹が容易となります。また写真をとる場合に呼吸を止めて撮影することも可能となります。

2. 人工気腹が腹腔鏡観察の上のキーポイントになります。現在はパネつきの気腹針を使つております。気腹には Roon Air を用います。

3. 気腹による副障害としては皮下気腹を何例か経験しております。

質問 柴 田 直 秀(東邦大産婦人科)

(1) 楔状切除術のみを行うために開腹手術をされたのですね。腹腔鏡で試みてはいませんか。

私共の方では、楔状切除術だけのために開腹手術を行うことが、結局、腹膜刺激等の侵襲を伴うので、Culdoscopy で楔状切除、またはこれに代る方法を工夫して、現在、卵巣切開術、または焼切術という方法を試み、大体楔状切除術の場合と同様の効果が得られる事がわかり侵襲も少いので積極的にこれを試みておりますので御紹介しておきます。

(2) 楔状切除後の排卵が果してどの部分から排卵しているかを内視鏡で覗いてはいないかという議長の御質問ですが、わざわざそのために Culdoscopy を行つたことはありません。

ただ焼切開術後排卵を見た例が卵管狭部の閉塞でしたので、卵管形成術のため開腹致しました。

二例中、針による穿刺で短期排卵した例では、再び白膜は癒合しており、もう一例、パンチで切開した例は2カ月後生々しく切開創が残っていました。僅か2例の切開部から行われていました。

74. Dehydroepiandrosterone-sulfate ならびに enanthate の雌ラット性腺に及ぼす特異な効果

1) HCG を投与された未熟雌ラットにおける効果

○近鶴次郎, 小川誠一(鐘紡・薬品研)

唐 沢 陽 介(三葉病院・産婦人科)

副腎を主分泌源とする Dehydroepiandrosterone-sulfate(DHA-S)は、体液中ではイオンしており、sulfatase によつて水解されて遊離の DHA が生成する。一方外因性の enanthate (DHA-E) は体内の esterase によつて水解される。したがつて、未だ sulfatase の少い時期の未熟ラットでは、DHA-S と DHA-E の投与は互に相異なる効果をもたらす。

本実験では HCG を投与した未熟ラットへの効果をみた。27日齢雌ラットを4群に分け、A群は対照とし、BCD群には HCG 10iu 症5日間注射して、B群は HCG のみとし、C群には6日目に DHA-E 50mg 1回、D群には6日目から DHA-S 10mg 宛5日間注射した。その翌日の37日に日全群を剖検(10日間試験)した。

卵巣は、A 24.5mg, B 37.1mg, C 43.1mg, D36.4mg で、DHA-E のC群は有意の増加を示したが、DHA-S のD群はB群と同等で増加はなかつた。組織所見は、A群には大きな黄体と中小卵胞が認められた。B群のは黄体と増殖した間質に多数の中小卵胞があるなど。HCG の効果が認められた。C群のは更に多数の大中の黄体が充満する中に中小卵胞が在つて、明らかに機能の増進を認める。D群は大型黄体と間質組織で、A群と大差はなかつた。

子宮は、A 105mg, B 142mg, C 310mg, D 218mg で、CとDは有意に重い、組織所見は、Bの内膜は分泌期像を示した。CのはBよりも更に強度の分泌期像で、(DHA-E)の特異効果と認めた。DのはAと相似の所見であつた。

追加 林 基 之(東邦大学)

子宮腺の中に未受精卵が入り込んでおり、之は異常所

見か、あるいは常時おこるのか。私見では、未受精卵と考えます。

75. Dehydroepiandrosterone-sulfate ならびに enanthate の雌ラット性腺に及ぼす特異な効果

2) HCG を投与された 5-Androstenediol 不妊ラットにおける効果

○近鶴次郎, 小川誠一(鐘紡・薬品研)
唐 沢 陽 介(三楽病院・産婦人科)

雌ラット新生仔に androgen を投与して作られた不妊ラットに gonadotropin を投与すると、排卵することが知られている。

5-Androstenediol 不妊ラットに HCG を投与した後、Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S) と enanthate (DHA-E) を投与して、比較した結果 DHA-S 投与の卵巣組織は機能旺盛な正常像に修復され、過半数の子宮内膜は強度の分泌期像を示すなど、著明な特異効果が認められた。

5-Androstenediol 投与で作られた 7 カ月齢の不妊ラットに、HCG 10iu 5 日間注射したものを 3 群に分けて、A 群を対照とし、B 群に 6 日目 DHA-E 50mg を 1 回、C 群には DHA-S 10mg 宛 5 日間注射して、その翌日に全群を剖検 (10 日間試験) した。

卵巣は、不妊ラット 32mg に対して、A 85mg, B 195mg, C 100mg で、DHA-E に著明な増大がみられた。組織所見は、A と B は共に特異な大型黄体に大きい有腔濾胞の混在する像であった。しかるに、DHA-S (C) では大型のほか多数の中小黄体と増殖した間質組織が認められるなど、機能旺盛な正常像に復元されて、大きな有腔濾胞は認められなかった。

子宮は、不妊ラット 459mg, A 519mg, B 697mg, C 516mg で、B に肥大傾向があつた。組織所見は、B は A に相似であつたが、C 群の過半数の子宮内膜は強度の分泌期像であつた。以上 DHA-E と DHA-S のもたらした相異なる効果は、酵素との関連性も含めて、この作用機序は甚だ興味深い。

76. 子宮内膜 glycogen 代謝に関する研究— α -glucosidase を用いた glycogen 定着法およびその臨床応用について—

須藤幾三, 宮川勇生(熊本大学)

子宮内膜 glycogen 含量については 1936 年、Van Dyke, 1940 年の Zondek 等の報告以来、同様な報告は散見する。然し従来の glycogen 定量法では多量の試料が必要で、安易に行えない欠点があつた。最近考案され

た glycogen 定量法は、Aspergillus niger から抽出した α -glucosidase を使用するもので、測定試料は少なく然も信頼性の高いものとされている。今回われわれは該酵素の贈与を受け、本法により排卵性不妊婦人の子宮内膜 glycogen 量を測定、その臨床的意義について検討した。基礎実験から使用内膜量は 6 mg で十分であることを知り、高温期 7 日目の内膜 glycogen 量を測定、黄体期日数、尿中 pregnanediol、内膜日付診等との関係をみた、黄体期日数が 11 日以下群での内膜 glycogen 値の平均 0.22g %, 12 日以上群でのそれは 0.58g % であり、高温期面積指数については、面積指数が大なる程、内膜 glycogen 値は高い傾向にあつた。尿中 pregnanediol 値との関係をみると、尿中 pregnanediol 値 3 mg/day 以下群の内膜 glycogen 値の平均は 0.21g %, 3mg/day 以上群ではそれは 0.42g % であり、また子宮内膜日付診との関係はその否が大なる程、内膜 glycogen 値は低い傾向にあつた。上記各事象間の相互関係をみると、排卵性不妊婦人はすべての事象が低値で黄体機能不全を思わせる群、内膜 glycogen のみが低い群、黄体期間のみ短かい群、等々に分けられることを知り、本法による内膜 glycogen 測定は不妊因子分析上、有力な一手段であることが窺えた。

質問 蜂屋祥一(慈恵医大)

子宮内膜の glycogen 含量は妊、不妊を対照とする場合黄体期の長さなどを中心とする分泌期全体として捉える事より、むしろ前半期の発現を問題とされた方が適当ではないのでしょうか。後半の組織内 glycogen 分布はどちらかと云えば不育の問題になつてくると考えられます。

答 須藤幾三(熊本大学産婦人科)

7 日目に採取したのは、文献的に黄体期 3 ~ 7 が一定量であるとの報告によつた。確かに先生の指適されるよう、内膜 glycogen 含量は不育症に比重をおくべきかも知れない。然しわれわれの症例は不妊症の症例であり、その因子分析の一助になるか否かを検討したものである。

質問 須川 俊(大阪市立大学産婦人科)

Glycogen 合応系の酵素の誘導にはむしろ、その前の Estrogen の分泌がかなり影響があるのではないのですか。

答 須藤幾三(熊本大学産婦人科)

今日は発表しなかつたが、Histochemie で phosphyl-ene と UDPG-glycogen tranferase 活性と黄体期、増殖期に検べたが明かに両酵素とも、両期の間に差がある。Estrogen か progesteron 作用する前に誘導的作用があるかどうかという質問には今回の成績では解らない。

77. 排卵性不妊婦人の黄体機能に及ぼす種々薬剤の効果

品田孝夫, 田村 茂, ○横田佳昌
松本清一(群馬大学)

従来から黄体機能の判定には色々な方法が考えられているが, それらの方法が必ずしも黄体機能自身をとらえているとは云えないものが多い. 一方血中 progesterone を測定することは, これが大部分黄体から分泌されたものである以上, その機能の評価法として最も良い方法の一つと考えられる. そこで私共は血中 progesterone を測定することにより種々薬剤の黄体機能に及ぼす効果を検討した.

当科不妊外来に通院する排卵性不妊婦人に HCG (human chorionic gonadotropin) 療法, gestagen (retroprogesterone および allylestrenol) 療法, estrogen (premarin 錠) によるはねかえり療法および reserpine 療法を行い, 血中 progesterone を測定しその効果をみた. 但し血中 progesterone は尿中 pregnadiol 値と同様に日差変動が認められるので, 採血を連日または隔日に行うようにした. その結果 HCG 療法と estrogen によるはねかえり療法では control に比べて黄体期の延長と共に血中の progesterone 値の上昇した例が多く特に HCG 療法で多かった. gestagen 療法では, 黄体期の延長は認められたが血中 progesterone 値はかえって低値を示した. reserpin 投与では, 黄体期の延長を示した例が多く, また血中 progesterone 値も control に比べ高値を示したものが多く, 妊娠例も認められた.

以上のことから黄体機能を促進する方法としては HCG 療法, estrogen rebound 療法, および reserpin 療法が有効と考えられる.

質問 前山昌男(熊本大学)

排卵性不妊婦人の黄体機能不全の場合, その血中 progesterone level がどのような程度を考えられますか.

答 品田孝夫(群馬産婦人科)

1) 今回発表の症例の黄体機能不全の判定には BBT からのみ行い, 高温相が10日以内のもののみを黄体機能不全としました. progesterone 値からの判定は行っておりません.

2) 黄体機能不全患者の数周期にわたつての progesterone 測定も行っておりません.

質問 楠田雅彦(九大産婦人科)

私共の不妊領域における黄体機能不全の clinical entity に関する知見は, 過去の諸学会において発表し, 本日も協同研究者の立山が追加したが, 先生の御発表で

Dydrogesterone, Allylestrenol, のような中枢作用の弱い Gestagen 投与によつて血中 Progesterone level が下るといふことは, 何を意味するものか. 中枢を介してか, 卵巣直接作用かなど, 作用機序についての御見解をお伺いしたい.

Dydrogesterone はむしろ LH の pool release 作用があるとも推定されているので中枢作用は考え難いと思うが.

答 品田孝夫(群馬産科婦人科)

Gestagen により, 黄体からの progesterone 産生抑制は, 卵巣への直接作用の他にも中枢への作用も考えられます.

質問 立山浩道(九大温研・産婦人科)

HCG 療法, プレマリンによるレバウンド療法, レセルピン療法による血中プロゲステロン値の上昇, BBT の高温持続日数の延長などがみられるという御報告であるが, 実際の臨床データ, すなわち妊娠成績についてデータを持つて来ておられたら御教示頂きたい.

私共のデータでは, HCG 療法で, 血中プロゲステロン値の上昇は確認されているが, 妊娠率があまり良くないので…….

答 品田孝夫(群馬産婦人科)

残念ながら今回の HCG 療法中には妊娠例はありませんでした.

質問 須川 佑(大阪市立大学産婦人科)

黄体機能不全の場合には黄体期の何日目ほどの程度 level の progesterone が出ているとお考えですか, お教え下さい.

答 前山昌男(熊本大学)

血中 progesterone level の値そのもので黄体機能を判定することは困難である. target (utrus) に対する progesterone の biological activity は出来るだけ多くの index により判定する必要がある.

答 品田孝夫(群馬産婦人科)

もちろん黄体機能の判定には種の index から総合的に判定するのが良く, 私共もこれについて発表してまいりましたが, 今回は大部分黄体から分泌される progesterone を測定することにより, より簡単に黄体機能を把握しようとしたものです.

78. LH-RH による無排卵症の診断

浜田和孝, 田中文平, 山崎嘉和
山田文夫, 須川 信
(大阪市立大学産科婦人科学教室)

無排卵婦人21例について、LH-RH 投与前後の血清中 LH 値、FSH 値を Radioimmunoassay により測定し、LH-RH に対する下垂体の反応を調べ、無排卵症の分類を試みた。LH-RH は午前中に200 μ g 筋注を行ない、投与前値と投与後30分値を比較した。無排卵症では LH、FSH 値は卵胞期、黄体期レベルと仮定し、投与前値 LH または FSH のいずれかが30 min/ml 以上のものを1) Gonadotropin 過剰群すなわち卵巣群、前値が両者共30 min/ml 以下で、LH-RH 投与後 LH が2倍、FSH が1.5倍以下の値であったものを、2) 下垂体機能不全群、LH-RH に良く反応したものを、3) 視床下部不全群とした。その結果21例は、1) 群5例、2) 群4例、3) 群12例となった。1) 群の内4例は Clomid により排卵を起さず、その内1例は HMG-HCG 療法により排卵が起っている。2) 群は1例の Sheehan 症候群および3例の第1度無月経であった。3) 群は大部分は第1度無月経または無排卵周期症であったが内1例はパラノイアの診断のもとにクロールプロマジン25mg/day を投与後1カ月で無月経となった症例である。他に2例の normogonadotropic hypogonadism と思われる症例も含まれているので今後一層の検討が必要と考える。1) 群ではその裏付けをすべく積極的に開腹術を、2) 群には Gonadotropin 投与を行なう方針をたてた。3) 群は Clomid に良く反応すると思うが、この群は LH-RH の治療上の適応と考えている。上記以後の例で無排卵周期症の1例において LH-RH 200 μ g 筋注1回投与で妊娠に到った例を最近経験した。

79. Culdoscopy による二孔式手術法

柴田直秀, 林 基之, 西田修二
曾張臻臻, 江沢健夫, 林 晴男
(東邦大学)

胸腺位という特殊な体位をとらせ、後陰門蓋部から内視鏡を挿入して、婦人臓器を観察する検査法を“骨盤腔鏡検査 (Culdoscopy)”という。婦人の内性器以外の腸管が自然に後退し、穿刺を行うだけで気腹が自動的に瞬間に行われ、わずかに二枚の膜を貫くだけの穿刺は腹壁の厚さに比べれば問題にならぬ位容易である。しかも、術後は穿孔部の縫合が不要なばかりか、傷痕が見えない利点がある。

演者は1970年夏以来、クルドスコープの挿入点より5~10mm の部位に、套管を挿入して、これに細い鉗子、鉸、電気メス、吸引管等を挿入、卵巣その他の生検、卵巣卵管の癒着剝離、卵管開口(窓)術、卵巣切開術(卵巣楔状切除術)、エンドメトリオーシス焼灼処置、小嚢腫摘除、卵採取、小筋腫核摘除、その他を行った。これは後陰門蓋部に2コの穿孔を行うので、二孔式手術と命名しているが、器具の工夫によつては1~2~3孔式が行いうる。特徴としては、それぞれ器具を分散して挿入するので、小さい孔でよく、従つて縫合が不要で、侵襲が最少限度に済み、傷痕も見えない。既に100例以上の手術を試み、15例の妊娠例を得ている。患者の大半は翌日帰宅することが出来る。今回はこの手技を映画も同時に上映して解説公開する。

80. Culdoscopy による生検100例の検討

○西田修二, 柴田直秀, 林 基之
清水工経, 曾張臻臻, 江沢健夫
(東邦大学)

1970年来、不妊検査の過程で行われる Culdoscopy の検査の際に、視診上疑義のある変化、異物、病変部に柴田は自己の工夫した二孔式手技による生検を試みた。部位は卵管、卵巣、腹膜、子宮後面、腸間膜に及び、当初はこれを病理検鏡的な処理にまかせ、もつぱら変化や異物の正体をつきとめるだけであった。

然し、不妊症例中に余りにも多く認められる多嚢胞卵巣に関心を持たざるを得なくなり、多嚢胞卵巣——生理不順——不妊という一連の組合せの上からも、多嚢胞卵巣のもつ「なぞ」に興味を抱き始めた。

一方、二孔式手技による生検は、無開腹、無縫合という利点から侵襲も少なく、確実に容易な技法として技術的にも安定して来たので、新たに西田の参加によつて卵巣の電頭的考察を加えて行っている。

既に二孔式法による生検も100例に達したので、改めてこれらを整理検討し、新知見を加えて西田が報告する。

質問 石塚直隆(名大婦)

林教授の Culdoscopy 御推賞に対し異論をさしはさむものではないが、開腹によつて広い視野の中で行う手術でも複雑癒着の際には危険がある。

狭い視野で手術操作を余儀なくされる Culdoscopy で起る危険についてどの様に考えるか?

答 林 基之(東邦大学産婦人科)

Culdoscopy も laparoscopy も危険が併うものである。したがって indication を明確にさすことが必要

で、microsurgery は良いが、macrosurgery はさけるべきである。高度の熟練が必要であることは勿論である。

81. 第12群 検査法, 測定法

Double antibody solid phase (Dasp) を応用せるヒト FSH および LH の Radioimmunoassay

○関 克義, 関 光倫, 吉原暉文
奥村淑子(千葉大学産科婦人科)

solid phase に結合させた抗家兎 γ -globulin 血清 (Anti-RGG immunosorbent) を用いる Double antibody solid phase (Dasp) 法をヒト FSH および LH の radioimmunoassay (RIA) における抗体と結合した標識ホルモン (Bound) と遊離の標識ホルモン (Free) の分離に応用した。Anti-RGG immunosorbent は Organon, 下垂体 FSH, LH およびその抗血清は NIAMD より提供された。

測定方法は標識ホルモン 0.1ml (0.4~0.2ng), sample あるいは standard 0.2ml, 抗血清 0.1ml を一緒に incubate (1st incubation) した後, Anti-RGG immunosorbent 1ml を加え試験管を振盪しながらさらに incubate (2nd incubation) した後, 遠沈した上清をすて沈殿の放射能を測定する。測定方法の基礎的検討を行った結果, FSH 測定系では Anti-FSH 1:5000, Anti-RGG immunosorbent 1:20 を使用し, 1st incubation は 4°C 4日間, 2nd incubation を室温 2時間で行ない, LH 測定系においては Anti-LH に 10,000, Anti-RGG immunosorbent 1:20 を使用し, 1st incubation は 4°C 4日間, 2nd incubation を室温 2時間行なうのが妥当であると判明した。両測定系の特異性について検討した。FSH 測定系は LH および HCG の影響を受けなかった。LH 測定系は FSH より影響を受けたが, その FSH preparation 中にかなり混在する LH によるものと推定される。両測定系の感度, 回収率, 再現性は満足し得るものであった。以上 Dasp はヒト FSH および LH の RIA における Bound・Free の分離に有用であった。Dasp は簡便かつ迅速で, 他のホルモン RIA のにおける Bound・Free の分離にも応用可能である。

82. 産婦人領域における Fluorescent Body の検討

○安達武士, 万羽 進, 成田 収
(名古屋大学)

1968年 Casperon 等は, 蛍光性の Acridine 誘導体を用いて, 種々の臓器の核分裂期の染色体を染色, 観察

中, 核分裂中期の Y 染色体に強い蛍光性のある部分を発見し報告した。

1970年 Peasoan 等は buccal smear にこの方法を応用し男性において, 女性よりも高率に fluorescent body が認められると報告した。

われわれは, 正常男女における Fluorescent body の出現頻度を観察し, 性染色体構成異常者についてのそれと比較検討を加え, 更に妊娠各月の羊水穿刺および帝王切開時の羊水中の胎児細胞を染色し, Fluorescent body を観察, 若干の知見を得たので報告する。

質問 光 部 啓 一(札幌大産婦人科)

1) Quinacrine hydrochloride の入手法について, 商社および商品名を御教えます。

2) 症例12の XO/XXY が F・Body (+) Barr・Body (-) となっているが, これでは理論的に矛盾するのではないのでしょうか?

答 安 達 武 士(名古屋大学産婦人科)

1) キナクリンはシグマ社(米国)の製品で片山化学より比較的容易に求められると思います。

2) 症例16は XO/XXY の誤りです。(講演集では症例12になっています)

83. Luteonosticon を応用せる簡易 LH-RH Test

○渡辺昇, 吉原暉文, 奥村淑子, 黄 伸有
関 光倫(千葉大学産科婦人科)

合成 LH-RH が下垂体機能検査に有用であることは既に比較的多数の研究者により報告されているが, それらは全て血清 LH および FSH の Radioimmunoassay (RIA) を応用したものである。われわれも血清 LH, FSH の RIA に関しては, 多数の経験を積んできたが, これは少数検体を短時間内に処理するには, 不適である。関は Organon で開発された Luteonosticon が尿中 LH の定量に応用し得ることを既に発表した。これによれば, RIA に比し少数検体を5時間以内に定量可能である。今回正常性周期婦人および各種卵巣機能不全患者に持田製薬および田辺製薬より提供された合成 LH-RH の種々なる量(主とし 500 μ g)を皮下注射し投与前1時間, 投与後1時間, 2時間, 3時間および4時間の各1時間尿中 LH を Luteonosticon で定量した。LH-RH 注射後の LH 増加は血清 LH の増加より遅く, 注射後2時間, ないし4時間に, Peak が見られた。正常性周期婦人尿および各種卵巣不全患者を臨床症状により軽症と重症の2群に分け各々に LH-RH 500 μ g を皮下注射し, 注射後1時間迄の尿中 LH 値と2時間から3時間迄の尿中 LH 値との比を比較すると軽症群

と重症群の間には 1% の危険率で有意の差が認められた。以上 Luteosticone を LH-RH Test に応用した場合、外来患者の下垂体機能を当日中に診断し得ることが判明した。

84. 不妊症患者の基礎体温と妊孕性

○高橋 威, 大原 康, 広井正彦
竹内正七(新潟大学産婦人科)

当科不妊外来患者を対象として、その基礎体温曲線と妊孕性との関係を追求する目的で、妊娠成功例および不妊例の基礎体温について次の三点について比較検討し、以下の結果を得た。

(i) 基礎体温の型分類と妊娠率。全患者の基礎体温曲線を松本の分類により I 型～VI 型および不定型に分類すると、妊娠成功例では圧倒的に I 型が多く、次いで II 型であった。

(ii) 基礎体温曲線高温相面積比と妊娠率。高温相基礎体温曲線と 36.7°C (赤線) の直線で囲まれた高温相部分の面積を算出して、比較検討した。特に原因が認められず、検査中または治療なしに妊娠した群の面積が最大であった。各種検査で異常の認められない群、いわゆる機能性不妊と思われる群は、妊娠成功群に比し有意に面積が小であった。AID で妊娠成功群と、10 回以上の AID でも妊娠成功しない群とでは、前者の面積比が大であった。以上のことから、いわゆる黄体機能不全といわれる基礎体温型を有する患者の妊孕性は低いものと思われる。

(iii) 妊娠持続と基礎体温。妊娠成立後の基礎体温を検討すると、妊娠前の黄体期高温相より幾分高温を示し、妊娠 3 カ月頃よりやや下降の傾向を示し、4～5 カ月で低温相迄下降した。流産例は妊娠持続例に比し、面積比はやや低値を示した。

質問 成田 取(名大産婦人科)

①血中 progesterone を 1 日のみ測定して高温相面積との相関を論じていますがこの点如何考えますか。

質問 関 光 倫(千葉大学産科婦人科)

①先生の基礎体温高温相面積の計算の仕方は 36.7°C を base として居られるが、五十嵐の PLM の求め方の様に月経期間を除いた低温相の平均を base にした計算をされたことがあるか。

②黄体機能不全症を原因不明として機能性不妊とされた理由は？

追加 楠田 雅彦(九大産婦人科)

私が質問したかったことは、名大、千葉大の先生の質問とそれに対する御回答でほぼ出ているので私の経験を

追加致します。

私も数年来、黄体機能不全症というものがない原因としてどれだけの役割をもっているのかに疑問をもつて検討し日産婦総会、不妊学会総会内分泌学会等で発表して来ました。今日までの知見で、BBT の高温面積指数、高温持続日数、型分類と内服の日対診、血中の progesterone 値、さらに排卵期の ESH, LH level 等の相関からみて、BBT の判読はそれなりに意味を有するが、内膜像、ホルモン値等と一致しないものもかなりあり、本症の確診、BBT の評価法、にはまだまだ問題が多く明解な結論を出すには至っていない。

85. 螢光小体 (F 小体) の研究, 第 3 報 Intersexuality における検索

酒井邦彦, 高木健太郎, 福井 敏
大島博幸

(東京医科歯科大学, 泌尿器学学教室)

Quinacrine mustard 染色法により、男子の性器異常とくに各型の Intersexuality についてその毛根細胞および末梢血リンパ球を用いて F 小体の出現率を検索した。併せて従来の方法による Barr 小体も検査し、両者による cytologic sex の総合判定は更に精度が増したと考えられる。症例は単純性尿道下裂 11 例、停留睾丸 6 例、男性半陰陽 6 例、女性半陰陽 4 例、真性半陰陽 6 例、混合型性腺発生症 3 例および Klinefelter 症候群 3 例の計 39 例である。

単純性尿道下裂、停留睾丸、男性半陰陽では Barr 小体陰性で、F 小体出現率は正常男子と同様であり、女性半陰陽では Barr 小体陽性、F 小体出現率は正常女子と同様に低率であった。

これに対し真性半陰陽とくにそのモザイク型、および混合型性腺発生症では F 小体および Barr 小体出現率は男性または女性と判定できる数値に達せず cytologic sex の判定は極めて困難であった。このことは逆に、モザイク型の真性半陰陽あるいは混合型性腺発生症を疑わせる有力な所見となり得ると考えられる。一方 Klinefelter 症候群においては F 小体、Barr 小体ともに十分に男性あるいは女性と判定できる出現率を示しており、これから cytologic sex を判定することは困難であるが、この所見が逆に Klinefelter 症候群に特有なものと考えられることができる。

86. 流早産とトキソプラズマ

大内広子, ○吉田茂子, 相羽早百合
喜納雅子, 菊地 信勝
(東京女子医大第2病院産婦人科)

昭和42年7月から当院産婦人科外来を訪れた全妊婦について、トキソプラズマの検査を行いその一部は既に報告した。今回はトキソプラズマと流早産についての結果を報告する。

検査方法。外来を訪れた全妊婦の初診時の血液、分娩時の母体血、臍帯血、5日目の新生児血液を採取し、医科研法、栄研法によって、赤血球凝集反応を行いその抗体価を測定した。流産時の子宮内容物、早産時の胎盤組織、トキソプラズマ陽性妊婦の分娩時胎盤組織は、病理組織学的検査および、マウスへ継代培養を行い、チステ型虫体の検出を行った。赤血球凝集反応 (H.A. Test) が1024倍以上高単位の抗体価を示した陽性例に、抗生物質の投与を行い、抗体価の消長を追求した。

結果、総検査数9343例で陽性例2131例 (22.8%) 陰性例7212例であった。陽性例中の H.A. titer が $512 \times$ 以上の高単位陽性例は1515例で全検査例数の16.2%である。トキソプラズマ陽性妊婦の流早産率は、21.8%で、陰性妊婦14.5%に比し高率であった。流早産と H.A. 抗体価との関係は、高単位陽性例が70%以上を示した。習慣性流早産とトキソプラズマとの関係は、認められなかった。マウスへの継代培養を行った結果4カ月流産の1例のみ陽性であった。 $024 \times$ 以上の陽性妊婦にアセチルスピラマイシン1900mg の経口投与を行い57.7%の有効率をみた。また31例のトキソプラズマ陽性妊婦の眼底検査を行い6例に異常を認めた。

87. 切迫流産の予後判定について

南淵虎次郎, 原見権一, 的 埜中
(大阪回生病院)

囊に的埜は1967年12月5日近畿産婦人科内分泌研究部会において妊娠6週ないし15週で性器出血あるいは下腹痛を伴う妊娠早期の切迫流産に対し BBT を測定し gravindex 免疫妊娠反応の尿半定量による成績は切迫流産患者20名について早朝除蛋白尿を原尿並びに浄水で稀釈し妊娠経過を観察したところ5倍稀釈尿による陽性11例、陰性4例で中1例胎児死亡、3例は不全流産の下に内容除去術により陰性と確認した。陽性例は妊娠継続もしくは分娩した。すなわち5倍稀釈尿において予後判定の基準とした。次に1968年12月15日同様大阪産婦人科医会において次の如く報告した。すなわち約1カ年間に約

47例の切迫流産第6週ないし20週について同様検索の結果1例の胎状奇胎は30, 50, 100倍稀釈陽性で本症と診断し200, 300, 500倍は陰性で生物学的検査で確認した。他の46例中13例に陰性、33例陽性ものは妊娠継続した。昨年10月第7回国際不妊学会総会において切迫流産のホルモン療法と予後判定について gravindex, Gonavis, Gonavislide について述べた。今回は昭和46年47年現在に至る流産患者の中29例の切迫流産について入院治療した患者について gravindex を対照として Gonavislide の稀釈倍数と予後との相関を報告する。

質問 大内広子(東京女子医大産婦人科)

先生のスライドにて妊娠維持群の(1)が $20 \times (-)$ となっていました。妊娠週数は何時でしたか。決定するとき妊娠週数は問題となるとおもいます。

答 南淵虎次郎(大阪回生病院)

妊娠6週にて Gonavislide $\times 10 (\pm) \times 20 (-)$ であつたが1週後(妊娠7週)では $\times 10 (+) \times 20 (+)$ である。

4日～1週間に2～3回この検査を繰り返している。

88. 頸管縫縮術に対する患者の感想について

木村 弘, 塚本忠義(日赤中央病院産婦人科)

頸管縫縮術を受けた妊婦に対して術後の感想を手術後あるいは満期分娩後2日目に一定の申込用紙を与へて書き込ませ、それにつき調査および考察を行ないその成績を得たので報告する。手術が成功して満期分娩した妊婦は総ての医療行為に対し極めて協力的であるが、手術を受けたが未だ分娩までには至らない妊婦は何となく消極性の感がありこの相違は一に満期分娩を遂げることが出来たか否やにかかっているものと考へられる。手術が不成功で流早産に終わった場合特に非積極性が著明である。

質問 河合義雄(岩手医科大学)

最初に手術を勧める場合、また、1～2週失産に終わった場合の患者の感じる気持ちは、術前に医師が患者に手術を勧めるムンテラにも関係あると思うが、その点どのようにしているか。

答 塚本忠義(日赤中央病院)

もし手術に失敗した時手術よりも患者をなぐさめ且次回手術をすすめる方法をわれわれは行つて来ました。

質問 大内広子(東京女子医大産婦人科)

頸管縫縮術は妊娠何か月頃にやりになりますか。私たちは妊娠4カ月終りか5カ月で行つています。

答 塚本忠義(日赤中央病院)

手術は妊娠3カ月終りか4カ月初めに行つております。

89. Prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$ 腔内投与の際の血中 PG $F_{2\alpha}$ 濃度ならびに血中 Progesterone 濃度

○佐藤恒治, 阿美邦榮, 根岸正勝
品田孝夫, 松本清一

(群馬大学産科婦人科学教室)

先に私共は本年春の日産婦関東連合地方部会総会において20例の妊娠初期患者で PG $F_{2\alpha}$ 腔錠の投与による人工流産の誘発, 10例の非妊婦人で月経様出血の誘発について検討した結果を報告した。今回はこのような婦人のうち妊娠6~10週までの婦人3例並びに黄体期婦人2例, BBT 上昇前日の1例, 計3例の非妊婦人にて PG $F_{2\alpha}$ 投与前後における血中 PG $F_{2\alpha}$ 濃度と血中プロゲステロン濃度並びに非妊婦人3例では開腹手術の際に卵巣黄体の組織学的検討を行った。PG $F_{2\alpha}$ 腔錠は25, 50 mg を1~3回後陰門蓋に挿入し, 血中 PG $F_{2\alpha}$ 値の測定は PG $F_{2\alpha}$ を抽出後 radioimmunoassay 法により, 血中プロゲステロン値は competitive protein binding 法によつて測定した。妊娠初期の3例では投与前並びに投与後2時間おきに合計4回, 非妊婦人では投与前並びに投与後2時間おきに4回, 24時間後の合計6回採血して測定した。結果は妊娠初期の3例のうち完全流産した1例で PG $F_{2\alpha}$ は1~3時間後に上昇したが出血のみの2例では殆んど変化が認められなかった。プロゲステロンは2例で減少したが, あとの1例でもその傾向がみられた。非妊婦人の血中 PG $F_{2\alpha}$ 値は月経様出血の起つた例で4時間後に, 下腹痛のみの1例で6時間後に, BBT 上昇前日の例で6~8時間後に上昇がみられた。プロゲステロンは黄体期の2例で PG 投与中上昇の傾向が認められ再び元の値に戻っている。今回は例数が少いので結論的なことは報告できないが以上の成績を報告する。

質問 森 憲 正(熊本大産婦人科)

1. 先生の抽出法の回収率はどの位でしょうか。
2. plasma を用いておられるか, serum を用いておられるか。
3. PG 腔内投与後血中濃度に個人差があるようですが, その理由について何かお考えがありますでしょうか。

答 佐藤恒治(群大)

- ①plasma を用いている。
- ②妊娠各月の PG 値は測定していない。
- ③血中 PG $F_{2\alpha}$ の値に各人によつて差があるのは各人により吸収速度, 濃度が違うためと思われる。これは作用でも全く個人によつて異いがみられる。

質問 伊藤耕造(熊本大学)

PG 腔錠を投用して流血中にはいつた PG は, 肺または肝で dehydrogenase で不活性化されるが, 生物学的活性を発揮する PG は, 代謝産物なのか, それとも, PG の中で不活性化されていない PG が活性を示すのか。

答, 追加 河合義雄(岩手医科大学産婦人科)

妊娠8~10週にかけての PGE_1 は約40ng/ml-serum, $PGF_{2\alpha}$ は約60ng/ml-serum で, 妊娠週数がすすむにつれて $PGF_{2\alpha}$ は徐々に低下し, 妊娠38~40週で陣痛発来前の段階では20mg/ml になるものがあり, 反対に PGE_1 は, 徐々に増加し, 妊娠末期で陣痛前では80~90ng/ml に達するものがある。

質問 前田一雄(鳥取大産婦人科)

妊娠中に prostaglandin を投与した場合, 血中 progesterone 濃度低下をみる機序についてどのように考えられるか。

答 佐藤恒治(群大)

妊婦で $PGF_{2\alpha}$ 腔錠を用いた場合, Progesterone level が下つて来るのは妊娠した場合血中 progesterone の全部が妊娠黄体から分泌されるのではないと思う。progesterone 値が下るといっても0 level まで下るのではなくある程度まで血中 level はある。その下るのは恐らく絨毛あたりから分泌されるものが絨毛の機械的な破壊によつて分泌されなくなるのではないかと思う。

90. IUD 装着時における頸管粘液中のプロスタグランディン活性について

川端徳衛, 河合義雄

(岩手医科大学産婦人科学教室)

IUD の作用機序はまだ十分解明されていない。われわれは生体試料中の Prostaglandin (以下 PG と略) を測定しているが, その中に頸管粘液中の PG 濃度を測定したのでその結果を述べる。対象は, IUD 装着婦人12例と, 非装着例8例である。全例推定排卵期に頸管粘液を採取した。IUD 装着例は, IUD 装着後最初の排卵期に採取した7例と, IUD 装着後1カ月以上経過した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。

測定は, 抽出分離後, Radioimmunoassay によつた。

IUD 装着後最初の排卵の例は PGE_1 min. 13.5 ng/ml, max. 580 ng/ml. $PGF_{2\alpha}$ min 1.0 ng/ml, max. 820.0 ng/ml. IUD 装着後1カ月以上経過した例は, PGE_1 min. 5.3 ng/ml, max 26.0 ng/ml, $PGF_{2\alpha}$ min 0.4ng/ml, max 32.0ng/ml であつた。一方非装着例では, PGE_1 min 9.0 ng/ml, max 204.0 ng/ml であつ

た。また $\text{PGF}_{2\alpha}$ min 0.2ng/ml, max 306.5ng/m であつた。更に症例をふやして検討を加えたい。

質問 伊藤 耕造(熊本大学)

IUD 装着時における頸管粘液中の PG 活性の中で PGE_1 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ の間に相関関係があつたか。

質問 河合 義雄(岩手医科大学産婦人科)

PGE_1 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ (共に頸管粘液 1 ml に換算した値)との相互関係は検討していないが、測定値を一見しただけでは、あまり相関関係はないようだ。

質問 森 憲正(熊本大産婦人科)

1. 頸管粘液中の Prostaglandin を測定しておられるが、これは子宮組織中から放出された PG と解釈してよいのか。または頸管粘液中に頸管から分泌されたものであるか。

2. IUD 挿入後期日が経てば CM 中 PG が減少し、これが IUD の避妊機序に関係があるというように講演集に書いてあるが、IUD より PG 放出が低下することが、IUD の避妊効果を来すと解釈してよろしいでしょうか。

答 河合 義雄(岩手医科大学産婦人科)

①文献的に見ると、子宮内容液また動物実験で、IUD 挿入症例または、絹糸挿入した動物の分泌液中の PG 活性の報告があるが、われわれは、同様子宮分泌物の一つである頸管粘液中にも、同じように PG 活性が見られるのではないかと思ひ、推定排卵期に、外子宮口から排出された頸管粘液をとり、PG を Radioimmunoassay で定量して、その存在を確認した。

②はじめに提出した報告と、のちに測定した症例をまとめて検討してみると、まだはつきりした傾向がつかめないのが現状である。さらに、症例追加して報告したい。

91. IUD と子宮組織中 Prostaglandins

○伊藤耕造, 尾崎博臣, 森 憲正
前山昌男(熊本大学)

IUD の作用機序については多くの研究があるが、未だ決定的な説明はなされていない。また IUD による子宮組織内物質の変動についての知見も比較的少ない。われわれは家兎子宮に IUD を挿入することにより子宮内圧の亢進と Prostaglandins (PG) 抽出法に準じて得られた子宮組織抽出物のラット子宮運動におよぼす影響が非挿入角抽出物と異なることを本学会第13回総会において報告し、IUD の存在は子宮組織中の PG 濃度に変化を与え、その運動性に影響をおよぼすのではないかと想定した。

今回は IUD 挿入角および非挿入角より PG を抽出、部分純化を行い、bioassay によつて定量したのでその成績を報告する。

方法。成熟家兎子宮の一側に7号絹糸を挿入固定し、3週間後挿入角、非挿入角を別々に別出、秤量後 Lowry の方法で蛋白量を測定、子宮組織を磷酸緩衝液中で homogenize して pH 3 として醋酸エチルで PG を抽出、Silicic Acid Column Chromatography で PGE 系と F 系に分画シラット胃底部筋を用いた bioassay によつて夫々 PGE_2 , $\text{F}_{2\alpha}$ として表わした。

成績。子宮重量は絹糸挿入角が大であつたが、単位湿重量当りの蛋白量は挿入角と非挿入角との間に差はみられなかつた。 PGE_2 は単位湿重量当りでも単位蛋白量当りでも5例中4例では挿入角に高い値を示した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は全例挿入角の方が高かつた。

92. Dalkon Shield 38 例および医研デバイス 93 例の使用経験

○只野 宏, 松田 勲, 石浜淳美
(岩手医大産婦人科)

一時的避妊法としての IUD の効果は、今日ピルとともに国際的にもつとも高く評価されているものの一つである。それにもかかわらずわが国でその開発がおくれているのは、IUD がいまだ当局の公認をえられていないということと、いつたん使用すればほとんど半永久的効果があるという点で、商業ベースにのらないためであつたと考えられる。欧米ではすでに実用段階に入り、すでに今日までに数十種の IUD が開発され、われわれもその一部について臨床成績を報告してきた。これまでの成績によると、欧米の IUD は頸管拡張を必要とせず、したがつて挿入し易いが脱出し易いという欠点があつた。わが国のそれは頸管拡張を要するが脱出が少ないという利点があり、現在はこれらの利点と欠点に開発の焦点がしばられている。

今回われわれは A.H. Robins 社および医研薬業より、Dalkon Shield および医研デバイス R なる新型 IUD の提供をうけたので、共に少数例ではあるが今日までの成績を簡単にのべる。

避妊効果、副作用などについては、従来のもつともほとんど変わりはなかつた。この新型 IUD は共に頸管拡張を必要とせず、子宮内の存在が容易に確認され、脱出率も従来のもつとも少ないという利点が確認された。現在なお追加実験中であり、それらの詳細については改めて報告する。

93. 札幌医大産婦人科不妊症センターの最近 5 年間の成績

○田中昭一, 郷久鍼二, 光部啓一
金上宣夫, 南 邦弘
(札幌医科大学産婦人科)

当教室不妊症センターは開設以来10年間経過した。昭和37年から41年までの5年間の治療成績は第12回学会で発表した。今回は昭和42年より5年間の成績を検討した。5年間に不妊を主訴として受診した患者は879例で、この時の外来総27246数例の3.2%である。この879例のうち系統的検討を終了したものは747例であった。747例中の妊娠成功例は153例で20.5%の成功率である。この成功例153例を検討した。

153例の各療法別成功例をみるとホルモン療法75例 HSG 後48例, AID 25例, 通薬水療法12例, AIH 10例であり併用例があるので総数は153例を越える。

初診から妊娠までの期間は原発性で94.7%, 続発性で98.3%が2年以内に妊娠している。また原発性, 続発性ともホルモン療法後の妊娠が最も多く39.9%, 42.6%を占めている。次に HSG 後の妊娠例が多かった。

次に本症の治療目的は妊娠ではなく、生児を得ることであるので、妊娠成功後の follow up を行なつた。その結果、本症の成功例に流産が高いことが注目される。すなわち、ホルモン療法後妊娠で17.3%, AID 妊娠後20.0%, HSG 後妊娠で6.3%であり、本症の妊娠成功後の妊娠管理もまた重要であることが分つた。

質問 馬 島 季 磨(日大産婦人科)

排卵誘発による過剰排卵のために双胎分娩をした経験があるが、双胎の出生率はどの位であるかを教示されたい。

答 田 中 昭 一(札幌医大産婦人科)

不妊原因は多因子の合併が多いので、一夫婦不妊原因と clear には出ない。したがって1因子1因子を延べ因子として示した。

質問 杉 本 修(京都大学産婦人科)

私の教室における不妊原因因子の重複率は一夫婦あたり1.8となつている。只今のご発表では100分率を出しておられ、原因の重複については触れておられないが、この点如何ですか。

答 田 中 昭 一(札幌医大産婦人科)

不妊患者の 3/4 程度は不妊原因が重複しているものがある。只今の発表は、各原因をそれぞれ別々に表に現わしたものである。

94. IUD による機能性不妊症の治療 (第2報)

村 山 茂(東京電力病院)

演者は第14回本学会総会(昭和44.6)においてIUDによる機能性不妊症の治療について報告し、この方法により7例中3例が妊娠に成功した。この中2例は正常分娩をとげている。その後更に10例に試み4例に成功したので追加報告したい。

症例の年齢は25~30歳が多く、挿入期間は前報と同じく2~3周期とした。不妊期間は2~3年のものが多い。

成功例の IUD 除去後の月経回数は0回が1例、1回が3例で除去後早期に妊娠が成立していることが分る。随つて除去後6カ月経過しても妊娠しない場合は一応不成功と見做してよいと思う。成功例4例中3例は正常の分娩を遂げ、1例は現在妊娠中である。今回原発不妊(2年5月)の1例が成功を見た点は特筆すべきであると考える。なお今回妊娠の成立した症例の中には挿入後1回の月経を見た後で経験した症例があつた。すなわち除去しないまま妊娠した症例があつた。(成功?失敗?)。

以上の症例につき更に基礎体温その他についても検討し、併せて本法とヒステロ、あるいは頸管拡張等の操作との比較考察も行つたので報告したい。

質問 平 野 睦 男(東北大学産科婦人科学教室)

1) 不妊症婦人に IUD を挿入して、妊娠に成功するという作用機序を先生はどのように考えておられますか。

2) IUD 挿入期間を2カ月としておられますが、何か根拠がおありでしょうか。以上御教示下さい。

答 村 山 茂(東京電力病院)

1. 不妊を訴える患者に、避妊法である IUD を1時的にもせよ挿入することに対しては最初抵抗を感じましたが、過去の IUD 除去後の臨床成績が非常によいので実行に着手しました。

2. 作用機序については IUD の避妊の作用機序が不明である如く、除去後の妊娠促進作用についても不明であるというのが実情です。只 IUD, ヒステロ, 子宮内膜搔爬術等の妊娠成立促進的作用に共通の因子(頸管の刺激等)とある操作に独得の作用(ヒスラにおける卵管の拡張, IUD 除去後のはねかえりの妊娠促進作用)等が考えられます。あるいはこの両者の協力作用であるかも知れません。

3. 挿入期間を2~3周期とした理由には特別の理由はありません。この点については更に検討したいと思います。

質問 杉 本 修(京都大学産婦人科)

Histerosalpirography とか月経歴に何か特異的的是なかつたでしょうか?

答 村山 茂(東京電力病院)

1. IUD 利用の妊娠成功例についてはその中に子宮腔癒着症がないか、ヒステロスコープでたしかめればこの点のはつきりするのではないかとの質問と思いますが、質問者が発表された癒着症に多く見られる月経異常その他の異常所見がないこと、時期をおいてとつた子宮卵管造影術の所見に異常の認められなかつた症例もある点より成功例には子宮腔癒着症はなかつたと考えています。すなわち症例は機能性不妊症と見做してよいと思います。逆に子宮腔癒着症治療後 IUD を利用して妊娠の成立した症例においては、その前後に子宮卵管造影術を行つておりますと、IUD による癒着の治療の他に造影術の妊娠促進作用が加わっている場合があります。

95. mini pill の作用機転に関する基礎的検討

○布川 修, 川越慎之助, 広井正彦
竹内正七

(新潟大学産婦人科学教室)

意義: mini pill として ethynodiol diacetate (以下 SC) は排卵抑制作用が少く、しかも避妊効果のあることが臨床経験でも明らかであるが、その作用機序についてなお解決されていない。この避妊効果の一因に精子の頸管通過性の抑制が考えられている。そこでラットを用いて精子の子宮頸管部通過性の有無を検討するために種々の量の estradiol, progesterone, SC を投与し、子宮内の精子数を検討した。

実験方法: 正常性周期を有する成熟雌ラットおよび成熟去勢雌ラットを用い、これに estradiol 10ng, 100ng, progesterone 0.05mg, 0.1mg, SC 0.01mg, 0.05 mg, 0.1mg, 0.3mg, 0.5mg を連日投与し、膣スミアを観察した。その後、ある成熟雄ラットと同居させ、膣口に交尾所見をみとめたら、推定交尾より18時間後に屠殺し、子宮および膣を摘出した。子宮は左右に切半し、さらに上部子宮と下部子宮とに分け、それぞれを生理的食塩水 1cc で洗い、遠心して精子を集め、上澄 0.8 cc を捨て、残りを十分振盪し、血球計算盤で顕微鏡下でそれぞれの部分の精子数を算定した。

成績: 去勢ラットでは estrogen 投与群では子宮の各部位に精子を認めたが、SC, progesterone 投与群では子宮頸部の通過を抑制した。正常性周期ラットでは estrogen, SC 投与群で精子の通過阻止作用はみとめられず、progesterone 投与群にのみ阻止傾向を認めた。以上のことより、SC の子宮頸部の精子通過阻止による避

妊効果というよりも、他の因子も関与して避妊効果をあげるものと考えられる。

96. 小用量 norgestrel-ethinyl estradiol 剤投与婦人の尿中ホルモン排泄動態

○木津収二, 志村達興, 山下 元
中野義雄, 東山秀声
(京都府立医科大学)

正調な月経周期を示す婦人 3 例に norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg の合剤を投与し、尿中ホルモンの分泌動態を検討した。対照 1 周期と、それに続く周期では周期第 5 日から本剤を 1 日 1 錠連続 21 日間投与し、実験期間中に連日 24 時間尿を採取し、BBT を記録させた。尿中ホルモンの測定は FSH は Steelman-Pohley 法, LH は GAAD 法, estrogen 分画は Brown 法と competitive protein binding (CPB) 法, pregnanediol は gaschromatography によつた。尿中ホルモン排泄値から対照周期は症例 1, 2 は排卵周期, 症例 3 は無排卵周期であつた。これらに本剤を投与すると尿中 FSH は排卵周期にみられるリズムが消失し、症例 1, 2 では FSH 量が抑制傾向にあり、症例 3 は投与周期前半ではその抑制は認められなかつた。LH は midcycle の peak が消失し、投与開始早期あるいはその後半に軽度増加した。estrogen 値は本剤により排卵周期の排泄 estradiol が消え、症例 1, 2 では estradiol と estrogen 値は抑制されたが、症例 3 の estrogen 分泌の抑制はみられなかつた。この尿中 estradiol, estradiol の変動は FSH のそれに似ている。estrone 値は CPB 法では投与周期でも抑制されず、投与中期、あるいは後期に分泌刺激がおこつた。Brown 法と CPB 法の estrone 値の相違は estrone 分画に estrone 以外の estrogen 様物質が存在する可能性がある。pregnanediol 値は全例とも低値であつた。以上本剤の排卵抑制機序として FSH の軽度抑制と LH の midcycle peak の消失が考えられた。

97. 「ある不妊夫婦における精神的背景」

岩淵庄之助, ○長田 宏, 坂倉啓一
(川崎市立病院, 心療産婦人科)
落合 寛, 黒川博厚
(東京都済生会中央病院産婦人科)

日常産婦人科において、不妊症を治療する際に、一般に医師の関心はホルモンの機能等を含めて身体面に多くそそがれ、心理面にまで及ぶ場合は比較的少く、またその時間も、なかなか得られないのが実情であろう。しか

し児を希求する夫婦に接して、本当に心から心を望んでいるのかどうか不明瞭なまま身体面の検索、治療のみを押しすすめて行くとなかには妊娠に対する考え方が極めてアンバランスであつたり、病院に通院することに逃避したり、または生きがいを感じているとすら思える症例にぶつかり、医療者を困惑させることがあるのも事実である。今回、われわれは、児を希求して来院した一不妊患者に接し、身体的治療、検索を行うと同時に、心身医学的にアプローチを試みたところ、夫婦間において、重大なる心の葛藤があり、また両者共に結婚生活および妊娠に対する構え方が極めて両面的であることが判明し、面接その他の心理療法を行い精神力動的に考察を加えてみたので報告する。患者は37歳の家婦で、夫は38歳の国会議員秘書である。患者は両側卵巢楔状切除術後排卵正常となり、通気および子宮卵管造影でもほぼ正常である。通院するうちに、様々な愁訴をも訴え、背景は夫婦間に葛藤があることが推察された。そこで身体面と同時に、心身医学的側面からも接触を試みた。不妊夫婦に接して、身体面と同時に心身医学的アプローチを試みることも不妊症治療の際に必要であると確信する。

質問 松田正二(座長)

その患者は妊娠したんですか？

答 長田宏(川崎市立病院、心療産婦人科)

この症例では、現在妊娠に至っておりませんが、身体的、心理的の両面より follow up 中であります。

98. 精液および頸管粘液における線溶現象の意義について

浜野 壹(東京医科大学)

研究目的. 受精に際し、精子の遭遇する第1の重要な場所は頸管粘液であり、排卵期に流動性が増し、精子の穿通作用に線溶現象が関係があるものと推測されるにすぎなかつた。われわれは排卵期を中心として、頸管粘液およびその分泌源である頸管粘膜の線溶系各因子を測定し、また Miller-Kurzrock-test における陽性例、陰性例について比較検討し、その意義について考察した。

研究方法. 不妊外来を訪れた患者80名を対象とし、BBT、子宮内膜のBiopsyを参考にしながら、頸管粘液および頸管粘膜の周期的変化と、Miller-Kurzrock-test における等量混合における各線溶系因子について測定した。なお実験に用いるフィブリン平板の作成にあつて、フィブリノーゲンの純度について問題があるので、Borune-Fibrinogen 重量法により、常に80mg/dl含有する様に簡易精製した。

実験成績. 頸管粘液には plasminogen activator,

proactivator があり、排卵期に近づくにつれ、activity は増加し最高、2000mm² に達し、排卵後減少し月経期に移行した。頸管粘膜の tissue activator もほぼ同じ傾向を示した。頸管粘液の流動性は plasminogen activator と関係があり。頸管粘液中の蛋白に activator が作用し流動性を高めるものと考えられる。精子、精漿には plasminogen activator, proactivator が認められ精漿には微量の plasminogen plasmin が認められた。Miller-kurzrock test では、陽性例は陰性例に比して個々の plasminogen act が高値を示し、精子運動性を助長しているものと考えられる。

質問 久住治男(金大泌尿器)

頸管粘膜の線溶活性は粘膜上皮細胞由来のものかどうか。粘膜に含まれる他の成分の可能性についてどう考えるか。

答 浜野 壹(東京医大)

1) 頸管粘膜の採取方法として、粘膜上皮細胞を摂取した。

2) plasminogen plasmis という言葉は、plasminogen and plasmin ということである。

99. 骨盤腔子宮内膜症と不妊

杉本 修, ○大島正尚, 原田 攻
(京科大学)

女性不妊の原因としての子宮内膜症の意義については十分解明されているとはいえないが、本疾患は最近増加しているという報告が多くなっている。

当教室においても最近4年間に124例の本疾患を、腹腔鏡検査あるいは開腹手術により確認しているが、これは全不妊患者の7%強に当たっている。

これらの症例を Beechan の進行度分類の内、臨床的立場より第I期第II期を grade I, 第III期を grade II, 第IV期を grade III に分類し、不妊治療の立場から偽妊娠療法および保存的手術療法を行った。すなわち grade I, 手術を希望しない症例、手術の前後処置として偽妊娠療法を少量持続または漸増持続の2形式で行い、grade II および III に対しては原則的にはこれに手術療法を組合せる方法で行った。偽妊娠療法のうち漸増投与形式は効果の発現は早い、GOT, GPT の増悪傾向を示したものが25%に見られた。投与終了後の消退出血は大部分の例で2~5日目から起こり、2~3周期で排卵性周期を回復している。また、副作用の著明な例、偽性妊娠療法無効例、grade II, III, は手術療法との組合せによつて高い妊娠率を得た。さらに既往症、既往妊娠歴、不妊期間、卵巢機能その他の不妊因子について、統計的検討を加え、本症と不妊との意義についても追求した。

質問 岩田嘉行(川崎市立病院)

不妊症患者に腹腔鏡を施行しますと、子宮内膜症がしばしばみられることを、われわれも認めており、昨年の国際不妊学会に報告しています。

その際のデータでは、卵管の通過性が保たれてはいても、卵管の周囲に癒着のみられるものが多くみられてきたが、先生の経験では、この点はいかがでしたか。

答 大島正尚(京大)

スライドを見せたのは、内膜症があつても、現在外来で行っている検査ではたとえば、BBT HSG 等 Rutin test 等は正常の範囲であることを示すためである。内膜症で卵管が閉鎖されることはごく少数である。HSG でキャッチ出来ない周囲からの圧迫は相当ある様に思われる。

答 杉本修(京大産婦)

エンドトリオージスの場合は卵管周囲癒着は少なく、むしろ卵巣や広靭帯癒着のため卵管の運動性が低下している症例が多いということがラパロスコピーで確認されています。

この所見は通常卵管造影法では診断が難しいと考えます。

質問 山口龍二(奈良医大)

Endometriosis による不妊はどんな因子によるのでしょうか。

答 大島正尚(京大)

A. 奈良医大、山口竜二先生に対する3答。

質問①. なぜ内膜症が不妊と関係あるのか。

答. 妊娠における腹膜因子障害によるものと思われる。

質問②. 腹膜因子は多い(重症である)と考えられますか。

答. 原因不明の患者は出来るだけ腹腔鏡を行う様にしているが、多い様に思われる。

100. 家畜の血清および胎盤由来アルカリ性フォスファターゼの熱抵抗性の比較

浜名克己(宮崎大学)

人では妊娠中に、母体血清アルカリ性フォスファターゼ (Al-P) 活性が増加し、この増加は胎盤由来の熱抵抗性 Al-P によるとされている。乳牛20頭を用いて検討した結果、Al-P 活性は、不妊時の値に対し、各時期とも有意差は認められず、56°C、30分で血清を前処理して得た熱抵抗性 Al-P の値も不妊時と差を示さなかつた。このことから牛の血清 Al-P は人の場合とその動態がことなり、胎盤機能を反映しないことが判明した。

牛、馬、豚、緬羊、山羊の各家畜について胎盤(後産)を早期に回収して凍結保存した。保存胎盤からブタノール・アセトン法で Al-P を抽出したところ、いずれも回収率80%以上で、数倍に濃縮された液が得られた。

(1) 56°C に材料を保つて5分おきに Al-P 活性を30分まで測定したところ、各動物とも熱抵抗性を示さなかつたが、その程度には差がみられ、馬では30分後に血清、胎盤とも約10%に活性が低下したが、緬羊では30%(血清)~50%(胎盤)残っていた。牛、豚、山羊は両者の中間値を示した。

(2) 40~80°C の各段階の温度で材料を30分間処理したところ、各動物とも人とことなり、70°C ではほとんど活性を示さなかつた。50°C では豚、緬羊(90~100%)に対し馬は50%しか活性を示さず、牛、山羊はその中間に入った。さらに55°C では馬(15%)のみが低く、他は30~50%の活性を保つた。

101. 男性化副腎腫瘍の1例

水谷修太郎(阪大病院泌尿器科)

19歳女子における男性化副腎腫瘍の1例について報告する。

12歳頃に乳房の発育に気付いているが、翌年から次第に萎縮し、逆に多毛が進行した。16歳頃に某婦人科を受診し、尿中ステロイド分画測定の結果、17-KS 61mg/day および pregnanetriol 6.6mg/day と高値を呈したために、副腎肥大症による進行性男性化症として、 β -methasene 等の投与を続けられたが、17-KS 値が抑制されず、皮膚線条や胸内苦悶を生じたため、当院第三内科に入院し、当科と共同観察になった。音声低下、多毛、陰核肥大等を認め、レ線検索では単純撮影と排泄性腎盂撮影で、右腎上極部に経約10cmの球形腫瘍を認め、また大動脈撮影では、hypervascularity の所見なく、phrenicartery に由来する栄養血管が腫瘍をとりまく様に走行しているのを認めた。尿中17-KS と血中 testosterone 値は、ACTH 投与後、いずれも上昇せず低下を示し、他方 dexamethasone 投与では、ともに上昇した。気管内挿管麻酔下に、腹膜外的に腫瘍を剔除し、組織学的には良性腫瘍と判定された。術中の気胸を除いて術後経過は良好であり、男性化徴候の進行は停止し、17-KS も血中 testosterone 値も低下したが、顔面紅潮や手足の冷感を訴え、BBT は低温一相が持続した。術後約5カ月目から子宮出血を認めているが、低下した音声に変化はない。本例の手術所見については、第60回日本泌尿器科学会総会に誌上発表した。

質問 富岡惟中(横浜市汐田病院)

この様な症例を放置しておいたらどの様な経過をとるか。

答 水谷 修太郎

1. 放置すれば生命の危険はないが、不妊であることは確かであろう。

質問 麻生 武志(京大婦人科)
術後の男性化症候の回復状態はどうか。特に多毛に改

善はみられたか。

答 水谷

1. hirsutism については、当院婦人科倉智教授以下の方々と協同研究しておりまして、PCO につきましては Acta Endur に報告をしております。

2. 本例の hirsutism は全く正常女性と同じ様に recover しております。

ダ イ

新 ヨウ素療法

ヨウレチン

糖衣錠

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

特長 ☆吸収がよい ☆胃腸障害がない ★糖衣錠で服用し易い

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

包 装

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

薬価基準

商品名	区 分	単 位	薬 価
ヨウレチン錠「50」	ヨウ素含有量 1T中 50μg (ヨウレチン0.75μg)	1T中	1T
		50μg	¥2.90
ヨウレチン錠「100」	ヨウ素含有量 1T中 100μg (ヨウレチン1.5μg)	1T中	1T
		100μg	¥5.30
ヨウレチン末	ヨウ素含有量 1g中 200μg	1g	¥8.70

昭和47年2月1日より実施

文 献 贈 呈

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

健康保険薬価及び点数

単位当	甲 表	乙 表
44円	4	11

昭和47年2月1日より実施

包 装 10A. 50A. 100A
試 供 品 贈 呈

ミオアクチンC注

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

成分・分量 アスナロン 1.0g
 吸 水 軟 膏 97.0g
 香 料 適 宜

用法・用量 1日1～2回患部に適宜塗布する。
効能 円形脱毛症、脂漏性脱毛、乾性脂漏、水虫疥癬、頑癬、白癬、苔癬、湿疹、ひび、あかぎれ、しもやけ。

試供品贈呈

薬価基準	1g	¥12.60
------	----	--------

昭和47年2月1日より実施

アスナロン軟膏

(ヒノキチオール製剤)

① 製 造 元 第一薬品産業株式会社

東京都中央区日本橋 2-14-4

イ チ

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、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、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。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)、蛭名勝忠(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)、山之内鉦実(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)。

不妊症のホルモン療法に！

胎盤性 性腺刺激ホルモン

フベローゲン

健保適用 100 I. U 1A 47円
500 I. U 1A 144円
1,000 I. U 1A 220円

血清性 性腺刺激ホルモン

ピーメックス

健保適用 1,000 I. U 1A 669円

■製造元 **三共ゾーキ株式会社**
東京都中央区日本橋本町3の5

■販売元 **三共株式会社**
東京都中央区銀座2-7 12



日本不妊学会雑誌 18巻2号

昭和48年3月25日印刷

昭和48年4月1日発行

編集兼 芦原慶子
発行者

印刷者 向光枝
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所 日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151 内線258

振替口座番号 東京 93207