

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1974

日本不妊学会雑誌

第 19 卷

第 1 号

昭和 49 年 1 月 1 日

—— 目 次 ——

原 著

帝切後の子宮X線像に関する研究

——特に帝切瘢痕について……………高 田 久… 1

Clomiphene citrate の排卵誘発機序について……………白井英一郎…15

妊孕性を基準とした H.S.G. の Scoring について……………河上 征 治…19

不妊婦人の頸管因子……………小 川 誠…23

古代ギリシア医学における不妊学思想……………友 吉 唯 夫…30

USE OF INTRAUTERINE DEVICES IN THE TREATMENT

OF FUNCTIONAL STERILITIES……………S. Murayama…34

小用量の norgestrel と ethinyl estradiol 合剤による経口避妊……………東 山 秀 声…40

不妊婦人の子宮内膜についての病理組織学的検討……………加 藤 俊…54

Y-chromatin を指標とする比重勾配法によるヒト

精子の分画分離に関する研究……………宮 本 弘 毅…60

日本不妊学会関東・中部地方合同部会……………72

昭和48年度不妊学会北海道地方会……………77

昭和48年度総会決議事項……………79

会員各位連絡事項……………82

国 際 会 議 に つ い て

(1) 第8回国際不妊学会(1974, Nov. 3—9)

プログラムができました(シンポジウム・特別講演等)

一般演題(8分)の締切りは3月31日ですが、必要な方は発表論文用紙を事務所に御申付下さい。

(2) 第1回国際ヒト生殖生理学会 (I International congress on human reproduction) (1974, Nov. 14—17)

ブラジル・リオ・デジャネイロにおいて、次の3主題をとりあげます、発表希望者は事務所に申しでて下さい。

i) 映画, 展示 ii) 最近の進歩 iii) ヒト生殖の病態生理

(3) 第7回国際不妊学会(東京・京都)の *Proceedings* がやつとできました。1,000頁もあり、アムステルダムの *Excerpta Medica* がつくり、ケムブリジ大学の英語学者が校正した King English で、将来の研究発表にも役立ちます。発表者の Abstracts はすべて掲載されております。定価68ドルですが、本邦では多数希望者あるため、特に13,000円で、頒布(100部)予定です。希望者は事務所にて先着順でお預ちできます。既に学会で払込された方は近く船便でアムステルダムから送られます。

日 本 不 妊 学 会 事 務 所

総会および学術講演会予告(第1回)

第19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、多数御参加下さい。

会 期 昭和49年10月10日(体育の日) 午後役員会 11日(金), 12日(土)
総会・学術講演会
会 場 金沢市観光会館 金沢市下本多町 6-27
学 会 シンポジウム(2題予定)
一般講演

演題申込締切 昭和49年6月30日(当日消印有効)

演題申込資格 本会会員に限ります。会員以外の方(共同発表者を含む)は演題申込みと同時に昭和49年度会費納入の上、会員となして下さい。演題申込方法などについては次号にてお知らせします。

第19回日本不妊学会総会会長

黒 田 恭 一

連絡先 金沢市宝町 13-1
金沢大学医学部泌尿器科学教室内
不妊学会総会事務局
〒920 TEL (0762)62-8151(代)

CONTENTS

Studies on the Hysterograms after Cesarean Sections with Special Reference to Cesarean Section Scar.....	<i>H. Takada</i>	1
Ovulatory Mechanism of Clomiphen Citrate.....	<i>E. Shirai & R. Iizuka</i>	15
Scoring of Hysterosalpingography based on Pregnancy Rate.....	<i>S. Kawakami & T. Sugiyama</i>	19
Various Investigation of Cervical Canal on Sterile Women.....	<i>M. Ogawa, F. Saji, T. Wakao, T. Negoro, O. Tsuzuku & K. Ebina</i>	23
Fertility and Sterility in the Ancient Greek Medicine.....	<i>T. Tomoyoshi</i>	30
Use of Intrauterine Devices in the Treatment of Functional Sterilities.....	<i>S. Murayama</i>	34
Clinical Studies on the Low-dosage Norgestrel-Ethinyl estradiol Combination as a Long Term Oral Contraception.....	<i>S. Higashiyama, T. Obata, S. Kizu, Y. Nakano, T. Iwasaki, Y. Okamura, Y. Shigenaga, H. Sakamoto, T. Ooishi & H. Okada</i>	40
Pathohistological Study on the Endometrium of the Infertile Women.....	<i>T. Koto, H. Abe, M. Matsuo, H. Shimomura & S. Sakihama</i>	54
Studies on the Fractional Separation of Human Spermatozoa by Density Gradients on the Basis of Identifying Y-chromatin.....	<i>H. Miyamoto</i>	60

帝切後の子宮 X 線像に関する研究

——特に帝切瘢痕について

Studies on the Hysterograms after Cesarean Sections with Special Reference to Cesarean Section Scar

東邦大学医学部産婦人科学教室（主任：林基之教授）

高 田 久

Hisashi TAKADA

Dep. Obst. Gynec., Toho Univ., School of Med.

(Director, Prof. M. Hayashi)

1964～1973年における108例の帝切後患者に子宮造影を行い、帝切瘢痕を調べたところ、次のような結論を得た。

1) 17例 (15.7%) に大変形、50例 (46.3%) に小変形、37例 (34.3%) に正常像を認めた。このほか帝切後絹糸排出例、膀胱腔癒例、子宮腔欠損例、巨大胎盤ポリープ例の興味ある4例の子宮像を得た。

2) 大変形は嚢状膨隆 (7.4%)、突出 (6.5%)、瘻形成 (1.9%) の3つに、小変形は楔状突出 (25%)、辺縁不整 (4.6%)、狭窄 (8.3%)、陥凹 (2.8%)、弛緩拡張 (5.6%) の5つに細分された。

3) 帝切瘢痕の良否に関する因子としては、造影までの期間では、初期に大変形の出現率が29.4%と比較的高く、小変形は時期にかかわらず一定していた。子宮口開大度では開大度の少ない例に (9例中8例)、高率に変形が認められた。帝切回数では、2回以上の全例に大小の変形が認められた。帝切適応、年齢、経産回数、貧血、白血球数、児体重との間には、相関関係が認められなかった。

4) 側面像と前後像の比較では、33例中10例30.3%に大小の変形の不一致が認められた。

5) 帝切後の不正子宮出血、腹腰痛、不妊例に帝切瘢痕変形のある例が、それぞれ、92.3%、100%、56.9%と高率に認められた。

6) 帝切後流産例の瘢痕調査では、変形例が78.6%と高率に認められた。

7) 前回帝切例の子宮造影後の分娩調査では、回答のあつた28例について検討すると、大変形例は経腔分娩なく、反復帝切が2例、小変形例では、3例が経腔分娩、3例が反復帝切、正常例では、1例が経腔分娩、6例が反復帝切、膀胱腔癒例は経腔分娩し、子宮破裂は1例も認められなかった。

緒 言

近年帝王切開の適応条件の緩和により帝切率が増加の傾向を示し、それに伴い前回帝切を適応とする反復帝切も増加している。産科医にとり伝家の宝刀とされる帝切も、一方において、帝切瘢痕の欠陥による子宮破裂、術後癒着、不妊、その他、様々な異常を起すため、その乱用は慎まなければならない。帝切後の子宮造影は、瘢痕の良否を教え、次回分娩方針を決定する重要な手段であり、又帝切後の異常症状の原因解明にも役立つものである。今回108例の帝切後子宮造影につき認むべき知見を

得たので報告する。

I 対 象

1964～1973年における自院及び他院で帝切した108例の患者を対象とし、瘢痕精査、帝切後不妊、帝切後の不正子宮出血、腰痛下腹痛の精査を主体とし、帝切後子宮造影による瘢痕変形との関係を調査した。

II 方 法

原則として、帝切後8週間か、正常の月経が発来した例を対象とし、術前準備としては、問診による最終月経

の確認又は異常の有無を調べ、内診により子宮の大きさ、頸管の方向を確認し、腔洗、消毒を施行し、便秘例にはグリセリン灌腸100mlを施行した。正常の子宮と異なり、不良瘢痕や瘢痕欠損の疑われる例では、時に造影により欠損を大きくしたり、子宮破裂を起す危険もあるので慎重に行うべきである。そこで、圧測定用の目盛りのついたガラス管をカニューレに接続した子宮卵管造影器(写真1)を使用し、1mlごとに注入圧を測定しながら

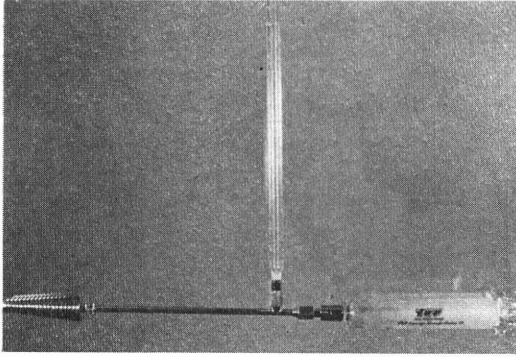


写真 1

表 1 子宮造影撮影条件

	電 圧	電 流	時 間	距 離	ブレンデ	増感紙
正 面 (A→P)	68~76 kV	150 mA	1.0 sec	100 cm	ブッキー	F・S
側 面 (R↔L)	80~88 kV	150 mA	1.6 sec	100 cm	8:1 リス	H・S

造影を行つた。撮影条件は表1の如く、前後像では、電圧68~76kV、電流150mA、時間1秒、距離100cm、Bucky プレンデ使用、増感紙F・S使用。側方像では、80~88kV、150mA、1.6秒、100cm、8:1リスホルム使用、増感紙はH・Sを使用した。造影剤としては、Endografin 及び Lipiodol U.F を使用し、又原則として7ml注入後、影像により適時追加した。

III 成 績

1) 子宮造影による帝切瘢痕変形出現率(表2)

変形の大小の判定には Poidevin の基準に従い、6mm以上の深さを有するものを大とし、5mm以下のものを小とした。108例中、大変形17例(15.7%)、小変形50例(46.3%)、変形無し37例(34.3%)、不明例として、絹糸排出例、子宮腔像の欠損例、膀胱腔瘻例、巨大胎盤ポリープ例が各1例であつた。

2) 帝切瘢痕像の分類(図1)

表 2 子宮造影による帝切瘢痕変形出現率

大 変 形 major deformity	17例(15.7%)	67例(62.0%)
小 変 形 minor deformity	50例(46.3%)	
変 形 無 し no deformity	37例(34.3%)	37例(34.3%)
不 明 unknown	4例(3.7%)	4例(3.7%)
計	108例(100%)	

楔状突出像	辺縁不整像	狭 窄 像	陥 凹 像	弛緩拡張像
小 変 形	小 変 形	小 変 形	小 変 形	小 変 形
27例(25%)	5例(4.6%)	9例(8.3%)	3例(2.8%)	6例(5.6%)
囊状膨隆像	突 出 像	瘻 形 成	正 常 像	
大 変 形	大 変 形	大 変 形		
8例(7.4%)	7例(6.5%)	2例(1.9%)	37例(34.3%)	

図 1 帝切瘢痕像の分類

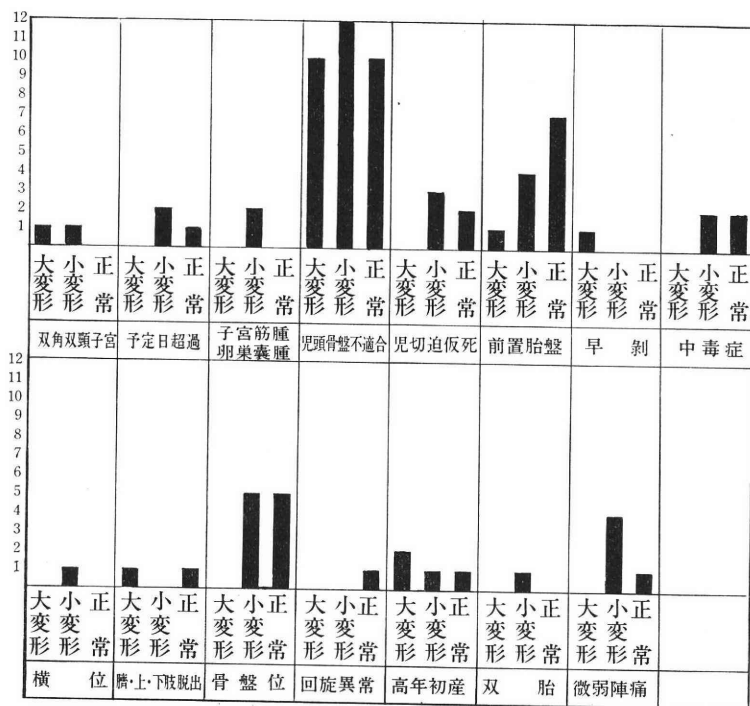


図 2 帝切の適応と帝切癒痕変形との関係

上段が小変形を示し、下段に大変形をあげた。小変形は図 1 左より楔状突出像 27 例 (25%)、辺縁不整像 5 例 (4.6%)、狭窄像 9 例 (8.3%)、陥凹像 3 例 (2.8%)、弛緩拡張像 6 例 (5.6%) に、大変形は図 1 左より、嚢状膨隆像 8 例 (7.4%)、突出像 7 例 (6.5%)、瘻形成 2 例 (1.9%) に細分された。これらの実例写真、及び興味ある特異像については後述する。

3) 帝切の適応と癒痕像との関係 (図 2)

帝切の適応の判明した 89 例について検討したが、前置胎盤例で比較的正常像が多くみられたほかは、全般的に相関関係は認められなかった。

4) 帝切回数と帝切癒痕変形との関係 (表 3)

1 回例は 96 例で、大変形 12 例 (12.5%)、小変形 43 例 (44.8%)、正常 37 例 (38.5%)、判定不能 4 例 (4.2%) であり、2 回例では大変形 5 例 (41.7%)、小変形 7 例 (58.3%)、正常 0 (0%) で、明らかに 2 回例に変形が多く程度も強くなっている。

5) 子宮口開大度と帝切癒痕変形との関係 (図 3)

帝切のさい子宮口開大度のわかっていたものは計 10 例と少数であるが、2 横指以下の例が 9 例、1 横指以下は 6 例で、開大度の少ない例に大変形が多く認められた。

6) 血色素及び白血球数と帝切癒痕変形との関係 (図 4)

帝切直後の血色素及び白血球数について調べたが、あ

表 3 帝切回数と帝切癒痕変形との関係

帝 切 回 数	変 形	症 例 数
1 回	大 変 形	12 例 (12.5%)
	小 変 形	43 例 (44.8%)
	正 常	37 例 (38.5%)
	判 定 不 能	4 例 (4.2%)
計		96 例
2 回	大 変 形	5 例 (41.7%)
	小 変 形	7 例 (58.3%)
	正 常	0 例 (0%)
計		12 例

まり相関関係は認められなかった。

7) 帝切後子宮造影までの期間と帝切癒痕変形との関係 (表 4) (図 5)

() 内は全体の % であり、() のないのはその期間内における率を示す。症例数を考慮すると、大変形群は術後 2 ~ 4 カ月で 31.3% と高いが、後は比較的一定している様である。小変形群は時期にかかわらず、40 ~ 50% 台に一定している。正常群は 2 ~ 4 ヶ月で有意に低くなっている。

8) 帝切癒痕以外の子宮卵管造影所見 (表 5)

子宮弛緩像 15 例 (13.9%)、子宮腔癒着 3 例 (2.8%)、

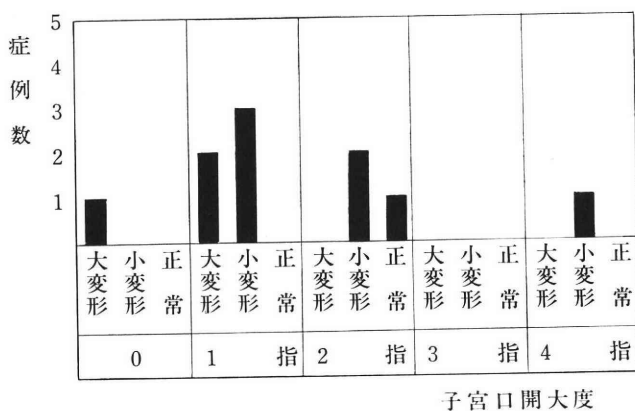


図 3 子宮口開大度と帝切瘢痕変形との関係

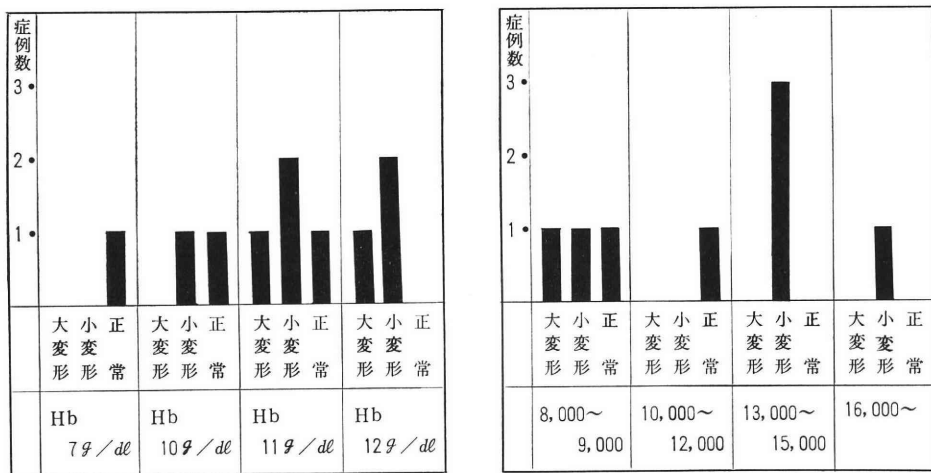


図 4 血色素と帝切瘢痕変形との関係

白血球数と帝切瘢痕変形との関係

表 4 帝切後子宮造影までの期間と帝切瘢痕変形との関係

変形 期 間	大 変 形	小 変 形	正 常	不 明	計
2~4カ月	5例 (4.6%) 31.3%	8例 (7.4%) 50.0%	3例 (2.8%) 18.7%	0 0 %	16例
5~7カ月	0 0 %	5例 (4.6%) 55.6%	4例 (3.7%) 44.4%	0 0 %	9例
8~10カ月	1例 (0.9%) 50%	0 0 %	1例 (0.9%) 50%	0 0 %	2例
11カ月~1年	2例 (1.9%) 16.7%	5例 (4.6%) 41.7%	4例 (3.7%) 33.3%	1例 (0.9%) 8.3%	12例
2~3年	4例 (3.7%) 19.1%	7例 (6.5%) 33.3%	8例 (7.4%) 38.1%	2例 (1.9%) 9.5%	21例
4~5年	1例 (0.9%) 4.3%	14例 (13.0%) 60.9%	8例 (7.4%) 34.8%	0 0 %	23例
6~7年	3例 (2.8%) 21.4%	6例 (5.6%) 42.9%	5例 (4.6%) 35.7%	0 0 %	14例
8~9年	1例 (0.9%) 16.7%	3例 (2.8%) 50.0%	2例 (1.9%) 33.3%	0 0 %	6例
10年以上	0 0 %	2例 (1.9%) 40%	2例 (1.9%) 40%	1例 (0.9%) 20%	5例

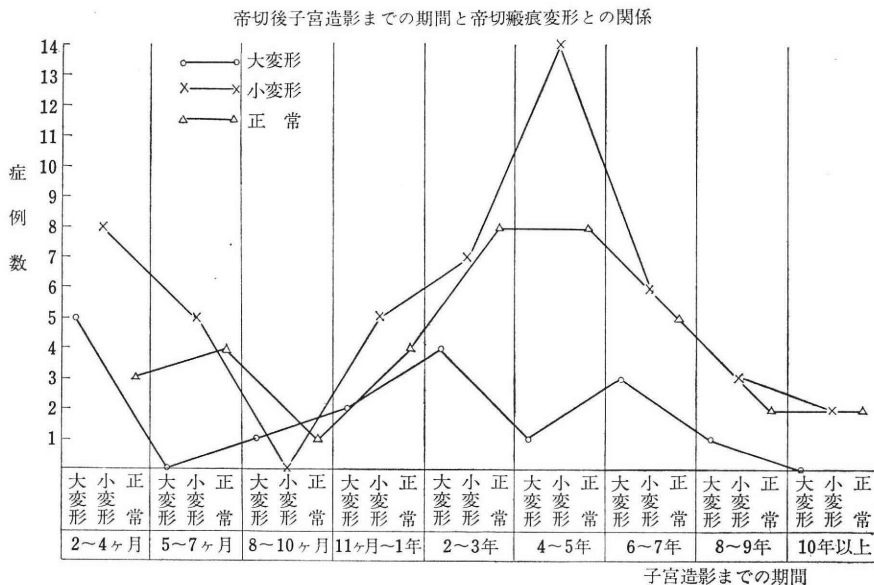


図 5 帝切後子宮造影までの期間と帝切癒痕変形との関係

表 5 帝切癒痕以外の子宮卵管造影所見 (108例)

子宮弛緩像	15例 (13.9%)
子宮腔癒着	3例 (2.8%)
子宮萎縮像	3例 (2.8%)
子宮辺縁不整像	13例 (12.0%)
子宮筋腫	3例 (2.8%)
胎盤ポリープ	1例 (0.9%)
卵管溜水腫	8例 (7.4%)
卵管閉塞 両側	2例 (1.9%)
片側	6例 (5.6%)
卵管周囲癒着像	4例 (3.7%)
脈管像	6例 (5.6%)

子宮萎縮像 3例 (2.8%), 子宮辺縁不整像 13例 (12.0%), 子宮筋腫 3例 (2.8%), 胎盤ポリープ 1例 (0.9%), 卵管溜水腫 8例 (7.4%), 両側卵管閉塞 2例 (1.9%), 片側卵管閉塞 6例 (5.6%), 卵管周囲癒着像 4例 (3.7%), 脈管像 6例 (5.6%) となり, 子宮弛緩像と辺縁不整像が比較的多くなっている。

9) 帝切後子宮造影時の主訴 (表 6)

不妊 65例 (60.2%), 腹痛 7例 (6.5%), 出血 13例 (12.0%), 腰痛 1例 (0.9%), 癒痕精査 19例 (17.6%), 排尿障害 2例 (1.9%), その他 1例 (0.9%) であつた。

10) 帝切後異常症状と癒痕像との関係 (表 7)

不正性器出血との関係では, 大変形 23.1%, 小変形 53

表 6 帝切後子宮造影時の主訴

主 訴	症 例 数
不 妊	65例 (60.2%)
腹 痛	7例 (6.5%)
出 血	13例 (12.0%)
腰 痛	1例 (0.9%)
癒 痕 精 査	19例 (17.6%)
排 尿 障 害	2例 (1.9%)
そ の 他	1例 (0.9%)
計	108例

.8%, 正常 7.7%, 絹糸排出 7.7%, 胎盤ポリープ 7.7% で, 異常例は計 92.3% を示している。腰腹痛と癒痕像との関係では, 大変形 25%, 小変形 75%, 正常例なく, 癒痕精査群では, 大変形 26.3%, 小変形 42.1%, 正常 31.6%, 不妊群では大変形 10.8%, 小変形 43.1%, 正常 43.1%, 子宮腔癒着 3% となつている。

11) 帝切後の流産例と帝切癒痕像との関係 (表 8)

帝切後の流産は 91 例中 14 例 15.4% であり, 子宮像をみると大変形 14.3%, 小変形 64.3%, 正常 21.4% で, 変形例が計 78.6% と多い。

12) 帝切癒痕の側面像と前後像の比較 (表 9)

計 33 例中不一致例 10 例 (30.3%), 一致例 23 例 (69.7%) となり, 不一致例中側面で正常, 前後で変形有りが

表 7

不正性器出血と癒痕変形			
大	変	形	3例(23.1%)
小	変	形	7例(53.8%)
正		常	1例(7.7%)
絹	糸	排	1例(7.7%)
胎	盤	ポ	1例(7.7%)
		リ	
		ー	
		プ	
計			13例

癒痕精査例における癒痕変形			
大	変	形	5例(26.3%)
小	変	形	8例(42.1%)
正		常	6例(31.6%)
計			19例

腹腰痛と癒痕変形			
大	変	形	2例(25%)
小	変	形	6例(75%)
正		常	0
計			8例

不妊例における癒痕変形			
大	変	形	7例(10.8%)
小	変	形	28例(43.1%)
正		常	28例(43.1%)
子	宮	腔	2例(3.0%)
		癒	
		着	
計			65例

表 8 帝切後の流産例と帝切癒痕像との関係
流産率 14例/91例=15.4%

変	形	流 産 例	%
大	変	2	14.3%
小	変	9	64.3%
正	常	3	21.4%
計		14	100 %

表 9 帝切癒痕の側面像と前後像の比較
(33例)

	側 面 像	前 後 像	例 数
不 一 致 例 10例 (30.3%)	正 常	変 形 有 り	4(12.1%)
	変 形 有 り	正 常	2(6.1%)
	小 変 形	大 変 形	3(9.1%)
	大 変 形	小 変 形	0
	癒 痕 形 成 (+)	癒 痕 形 成 (-)	1(3.0%)
一 致 例 23例 (69.7%)	大 変 形	大 変 形	4(12.1%)
	小 変 形	小 変 形	10(30.3%)
	正 常	正 常	9(27.3%)

表 10 アンケートによる子宮造影後の分娩調査
(28例)

変 形	分娩様式	経 膣 分 娩	反 復 帝 切	未 妊 娠
大 変 形		0	2	4
小 変 形		3	3	2
膀 胱 腔 癒		1	0	0
正 常		1	6	6

4例(12.1%)、側面で変形、前後で正常が2例(6.1%)、側面で小変形、前後で大変形が3例(9.1%)、一致例では共に大変形群が4例(12.1%)、共に小変形群が10例(30.3%)、共に正常群が9例(27.3%)であつた。

13) アンケートによる子宮造影後の分娩調査(表10)

回答のあつた28例の調査では、大変形群では経膣分娩なく、反復帝切2例、小変形群では経膣分娩3例、反復帝切3例となり、膀胱腔癒例は経膣分娩し、正常像群は経膣分娩が1例、6例が反復帝切し、全例中子宮破裂は1例も認められなかつた。

14) その他

年齢との関係(図6)では大変形群が30歳以後で17例中13例(76.5%)と多い。小変形群では年齢とあまり関係なく一定していた。帝切後子宮造影までの間に妊娠、分娩した例は4例あるが、2例は子宮内胎児死亡であり、1例は早産未熟児で児が死亡、1例は正常経膣分娩であつた。癒痕像との関係では、1例が小変形、1例が不明、正常が2例となつている。これらはいずれも不妊を主訴として来院し、分娩後3年以上を経て、子宮造影を行っているので、異常分娩と癒痕との関係を直ちに結論することは出来ない。帝切前に経膣分娩した例は12例あるが、大変形は1例、小変形が5例、正常が6例となり、変形との間には相関関係は認められなかつた。

IV 考 按

帝切後子宮造影の最初の報告をしたのは Baker(1955)である。彼は前回帝切妊婦64例中24例に経膣分娩後約3ヶ月で造影を行い、5例に変形を証明した。子宮造影に関する報告(表11)を検討すると、Poidevin, Ende,

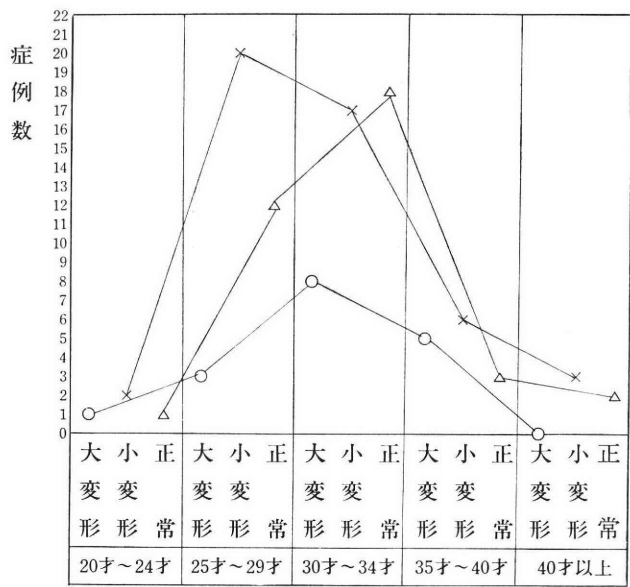


図 6 年齢と帝切瘢痕変形との関係

表 11 帝切後子宮造影に関する報告

報 告 者	変 形 有 り		正 常	不 明	計
	大 変 形	小 変 形			
Baker (1955)	5 (20.8%)				24
Poidevin (1958)	11 (25.6%)	27 (62.8%)		5	43
Ende (1963)	21 (58.3%)			15	36
Durkan (1964)	38 (33.0%)		74 (64.3%)	3	115
Poidevin (1965)	14 (7%)	145 (72%)	43 (21%)		202
Velasco (1966)	79 (54.9%)		65 (45.1%)		144
Waniorek (1966)	5 (20%)	20 (80%)			25
鈴 村 (1968)	18 (23%)				78
須之内 (1969)	(29.9%)				
山 村 (1970)	84 (51.9%)		78 (48.1%)	42	204
Lindahl (1959)	127 (26.5%)				479
Obolensky (1963)	14 (23.3%)	46 (76.7%)			60

Durkan, Velasco, Waniorek, Lindahl, Obolensky, 鈴村, 三井, 須之内, 山村等の報告がある。Poidevin は 202例中正常21%, 2 mm 以下の軽度の 変形30%, 3 ~ 6 mm の中等度変形42%, 6 mm 以上の高度変形7 % としている。Durkan は, 115 例中変形33%, 正常64.3 %とし, Velasco は144例中変形有りが54.9%,正常45.1 %とし, Waniorek は25例中正常像はなく, 大変形5 例 (20%), 小変形20例 (80%), 山村は204例中変形51.9%, 正常48.1%, 不明20.6%, 須之内は高度変形例は, 自院 12%, 他院17.9%に認めると報告している。以上の如く 報告者により変形出現率にかなりの差があり, これは帝 切後子宮造影までの期間など, 様々な因子が関与してい るためと思われる。

この問題を解決するためには, 手術手技, 帝切施行時 期, 帝切前後の様々な条件, 子宮造影法等を限定し検査 を行う必要があるが, 手術手技の優劣, X線被曝量の問題, 患者の協力性, その他様々な問題があり難しい状 態である。また従来報告を見ると, 瘢痕変形の有無と 大小を判定し, 次回分娩方針を決定する事に重点がおかれ, 又合併症としての子宮破裂に関する報告が多かつた が, 著者は上記の問題に加え, 帝切後の不妊, 不正子宮 出血, 下腹痛, 腰痛, 流産, その他様々な異常について 考察したところ, それらの異常例に極めて高率に変形が 認められた。瘢痕の変形に関与する因子は, 帝切後子宮 造影までの期間, 手術手技, 困難な手術, 患者の治癒能力 が重要で, 貧血, 術後発熱, 児体重, 帝切適応, その他 に関しては, 相関ははつきりしなかつた。従来も, 側方

像が重視されてきたが、著者の成績からすると、前後像と側方像の変形の不一致例が、30.3%もあるので、必ず前後像と合わせ判定する必要がある。また帝切後子宮造影までの期間は6ヶ月とする意見が多数であるが、山村は術後2~3週目に行っている。今回著者は1回撮影例について検討し、反復撮影については追求しなかつたが、数例につき、2回ないし3回撮影例があり、大変形のままの例、小変形のままの例、変形の消失した例とがある。帝切後少なくとも1年は避妊するよう患者に指導しており、又X線被曝量の問題もあるため、術後8週以上もしくは正常の月経が発来してから撮影し、大変形を示し次回妊娠を希望する婦人にのみ半年ないし1年後に再撮影し、できるだけ反復撮影は避ける方針をとっている。次回分娩方針は、大変形は帝切、小変形は経陰分娩というのが大多数の結論であるが、中には正常例や小変形が子宮破裂を起こした例も報告されている。帝切後子宮造影の次回分娩に関し変形と子宮破裂の関係についての報告では、Poidevin は3例の大変形を示した例につき子後を追跡し、1例は経陰分娩した後、帝切後2回目の分娩で完全子宮破裂を起こし、1例は反復帝切時不全子宮破裂が認められ、最後の1例は帝切後性交痛、骨盤痛が激しいため、単純子宮全摘をした所、癒痕の欠陥が認められたと報告している。Bochnerは帝切後子宮造影で大変形を示した例が、次回分娩時子宮破裂を起こした1例を報告し、山村は突出像を示した4例中1例に反復帝切時不全子宮破裂を認めたと報告している。C.P.D、狭骨盤といった絶対的適応は癒痕変形の有無にかかわらず帝切し、その他は新しい帝切の適応が生ずれば帝切すべきである。上記適応のない前回帝切例は、子宮造影所見を中心に、帝切、経陰両様の準備をして、慎重に分娩にのぞむべきである。今後益々帝切は増加するものと考えられ、それに伴い、子宮破裂、帝切後不正出血、腹痛、癒痕部着床による頸管妊娠、前置胎盤、絨毛上皮腫、流産といった異常に遭遇する機会も増えるものと思われる、一層手術手技に熟練し、改善し、不必要な帝切は避けなければならないと考える。

V 結 論

1) 1964~1973年における108例の帝切後子宮造影を行い、帝切癒痕を調べ、17例(15.7%)に大変形が認められ、50例(46.3%)に小変形があり、変形例は計67例(62.0%)であつた。一方正常例は37例(34.3%)で不明4例は絹糸排出例、膀胱腔癒痕例、子宮腔欠損例、胎盤ポリープ例となつている。

2) 変形の大小の判定は Poidevin の基準に従い、5 mm 以下の深さを有するものを小とし、6 mm 以上の

深さを有するものを大とした。大変形は更に囊状膨隆(7.4%)、突出(6.5%)、癒形成(1.9%)の3つに、小変形は楔状突出(25%)、辺縁不整(4.6%)、狭窄(8.3%)、陥凹(2.8%)、弛緩拡張(5.6%)の5つに細分された。

3) 帝切癒痕の良否に関与する因子としては、帝切後子宮造影までの期間では、初期に大変形の出現率が高いが、1年後ではやや低くなり、小変形は一定である。子宮口開大度では、開大度の少ないものに大変形が多く、帝切回数との関係では、2回帝切例で大変形、小変形共に多く、正常例はなかつた。帝切の適応、年齢、経産回数、貧血、白血球数、児体重との間には特別の関係は見られなかつた。また年齢については高齢者に大変形が多く見られたが、これは2回帝切例が多いためと考えられる。

4) 従来、側方像が重視されていたが、前後像と側方像を比較すると、33例中10例(30.3%)に不一致例が見られるので、側方像と共に前後像をあわせ撮るべきである。

5) 帝切後の不正子宮出血、腰腹痛、不妊例にそれぞれ癒痕変形のある例が、92.3%、100%、56.9%と高率に認められた。

6) 帝切後流産例の癒痕調査では、変形のある例は78.6%と高率であつた。

7) 前回帝切の既往のある28例の子宮造影後の分娩調査では、大変形例は経陰分娩なく、2例が反復帝切、小変形は3例が経陰分娩し、3例が反復帝切、正常例は1例が経陰分娩し、6例が反復帝切、膀胱腔癒痕例は経陰分娩し、全例を通じ、子宮破裂は1例も認められなかつた。

(稿を終るに臨み、本研究に際して御指導と御校閲を賜わつた恩師林基之教授に深甚なる謝意を捧げると共に、絶大なる御指導、御鞭撻を賜わつた百瀬和夫助教授に感謝の意を表する。また教室員並びに関連病院各位の御協力に感謝する。

本研究は昭和48年度日本不妊学会、関東中部地方合同部会にて発表した)。

文 献

- 1) Poidevin, L. O. S.: Caesarean section scar safety. Brit. Med. J. 21, 1058, 1959.
- 2) Ruiz-Velasco, V et. al.: Postcesarean section hystero-graphic control. Amer. J. Obst. Gynec. 15, 222, 1964.
- 3) Ende, S. et al.: Hystero-graphy after caesarean section. Brit. J. Radiol. 36, 720, 1963.
- 4) Poidevin, L. O. S. et al.: A hystero-graphic study of uteri after caesarean section. J.

- Obst. Gynec. 65, 278, 1958.
- 5) Poidedvin, L. O. S.: The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. Amer. J. Obst. Gynec. 81, 67, 1961.
 - 6) Durkan, J. P.: Hysterography after cesarean section. Obst. Gynec. 24, 836, 1964.
 - 7) Ruiz-Velasco, V.: Prognosis of cesarean section scar. Amer. J. Obst. Gynec. 95, 1119, 1966.
 - 8) Waniorek, A.: Hysterography after cesarean section. Amer. J. Obst. Gynec. 94, 42, 1966.
 - 9) Bockner, V.: Hysterography and ruptured uterus. J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 67, 838, 1960.
 - 10) Baker, K.: Vaginal delivery after lower uterine cesarean section. Surg. Gynec. Obst. 690, 1955.
 - 11) Ferguson, R. K. et al.: Rupture of the uterus: A twenty-year report from the Boston Lying-In Hospital. Am. J. Obst. Gynec., 76, 172, 1958.
 - 12) Riva, H. L.: Vaginal delivery after cesarean section. Amer. J. Obst. Gynec. 81, 501, 1961.
 - 13) Pedowitz, P.: The true incidence of silent rupture of cesarean section scars. Amer. J. Obst. Gynec. 74, 1071, 1957.
 - 14) Baxter, J.: Vaginal delivery after caesarean section. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 65, 87, 1958.
 - 15) Lindahl, J. et al.: Über Hysterotomien-narben in der Zervix-Isthmus-Wand. Geburtsh. Frauenhk. 19, 956, 1959.
 - 16) Obolensky, W. et al.: Die Hyterographie als objektive Methode zur Narbenbeurteilung nach Sectio caesarea. Geburtsh. Frauenhk. 23, 225, 1963.
 - 17) 山村他: 帝切分娩後の子宮造影検査, 産と婦, 37, 44, 1970.
 - 18) 須之内他: 帝王切開後の Hysterography, 日産婦誌, 21, 827, 1969.
 - 19) 鈴村他: 帝切後の子宮瘢痕及び子宮収縮について, 日産婦誌, 21, 828, 1969.
 - 20) 鈴村他: 帝王切開子宮の瘢痕所見並びに月経痙について, 日産婦誌, 20, 1026, 1968.
 - 21) 山村他: 帝切子宮の瘢痕所見, 日産婦誌, 19, 747, 1967.
 - 22) 三井武: 帝切後の子宮造影像と切創縫合, 臨婦産, 23, 651, 1969.
 - 23) 古谷他: 帝王切開後の産科諸問題, 産婦の世界, 20, 30, 1968.
 - 24) 橋本他: 反復帝切の適応基準, 産婦の世界, 22, 47, 1970.
 - 25) 富田他: 反復帝王切開についての検討, 産婦の世界, 19, 93, 1967.

- 26) 橋口精範: 帝切は何回まで安全か, 臨婦産, 24, 142, 1970.
- 27) 百瀬他: 帝切瘢痕に着床したと思われる頸部妊娠, 産婦の治療, 15, 474, 1967.
- 28) 百瀬他: 外傷性子宮腔癒着症, 産婦の実際, 22, 290, 1973.
- 29) 百瀬他: 子宮卵管造影法, 産と婦, 41, 403, 1966.
- 30) 中村博: 卵管妊娠後の卵管 X 線像に関する研究, 日本不妊誌, 16, 337, 1971.
- 31) 仲村健一: 外傷性子宮腔癒着症に関する研究, 日本不妊誌, 16, 347, 1971.

Studies on the hystero-grams after cesarean sections with special reference to cesarean section scar

Hisashi Takada

Dep. Obst. Gynec., Toho Univ.
School of Med.

(Director, Prof. M. Hayashi)

1) One hundred-eight patients who experienced cesarean section were investigated 8 weeks after surgery with hystero-gram. The results were as follows: 17 cases (15.7%) had major deformities, 50 cases (46.3%) had minor deformities, 37 cases (34.3%) had normal hystero-grams. Un-classified cases which could not be decided for placental polyp, expulsion of the silk threads, vesicovaginal fistula and total defect of uterine cavity were 4 cases (3.7%).

2) An arbitrary division based on depth alone has been selected. Those deformities of 5 mm depth or less have been graded as small, and those of 6 mm or more have been graded as large. The major deformities were classified into sacculatation, evagination, fistula, and small deformities into wedge shape deformity, irregularity of the lower segment of the uterine cavity, stenotic type, atonic or dilatated type, invagination.

3) The relationship between the size of the deformity and the variable clinical factors such as time of hystero-graphy after cesarean section, age, parity, dilatation of cervical canal before cesarean section, body weight of the baby, frequency of cesarean section was investigated. In cases of immediate stage after the operation the major deformity tended to increase, after one year, appearance of major deformity was decreased, the other hand minor deformity was almost constant. In cases of not dilatated uterine orifice, more deformities were seen. In cases of repeat cesarean section, both major and minor deformities were frequent and there were

no normal scars. There were no relationships between the size of the deformity and age, parity, baby's body weight, indication of the cesarean section, anemia, W.B.C. count.

4) Up to this time the lateral view was attracted much interest but comparing lateral view with A-P view, not-coincided cases were seen in ten cases out of 33, therefore antero-posterior view should be taken also with lateral view.

5) In cases of variable clinical findings such as atypical uterine bleeding, lumbago and lower abdominal pain, sterility, the deformed cases were seen in 92.3%, 100%, 56.9% respectively.

6) In cases of abortion after cesarean section, the incidence of deformity of cesarean section scars was 78.6% and had a high rate also.

7) The deliveries after hystero-graphy in 28 cases who had a previous cesarean section, were investigated. In major deformities, there was no vaginal delivery, two cases had repeat cesarean section, the other hand in small deformities, 3 vaginal deliveries, 3 repeat cesarean sections, and in normal cases, one vaginal delivery, 6 repeat cesarean sections. A case of vesicovaginal fistula had a vaginal delivery. There was no rupture of the uterine scar.

高田久論文附図

写真2) 2') 小変形—楔状突出像の前後像と側面像

写真3) 3') 小変形—辺縁不整像の前後像と側面像

写真4) 4') 小変形—狭窄像の前後像と側面像

写真5) 5') 小変形—陥凹像の前後像と側面像

写真6) 6') 小変形—弛緩拡張像の前後像と側面像

写真7) 7') 大変形—囊状膨隆像の前後像と側面像

写真8) 8') 大変形—突出像の前後像と側面像

写真9) 9') 大変形—瘻形成の前後像と側面像

写真10) 帝切瘢痕の憩室を示す大変形で、卵管形成術のさい、膿瘍になっていた

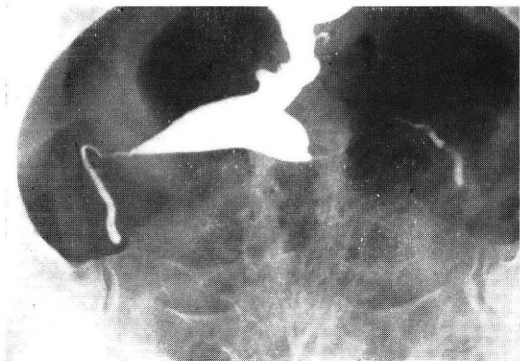
写真11) 帝切後絹糸排出例

写真12) 2回帝切例で、2つの変形があり、大変形が新しいもので、辺縁不整で肉芽腫を形成している

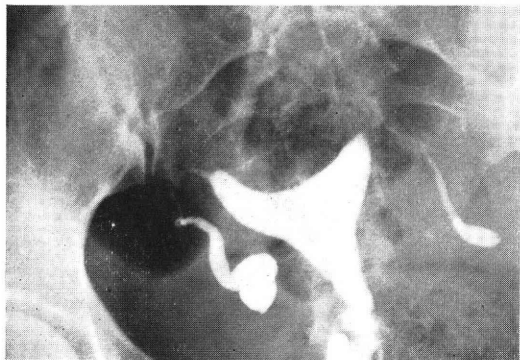
写真13) 古典的帝王切開にみられる縦軸方向の線状陰影欠損像

写真14) Borell のいう子宮腔の輪状括約像で、帝切例で108例中3例に認められた

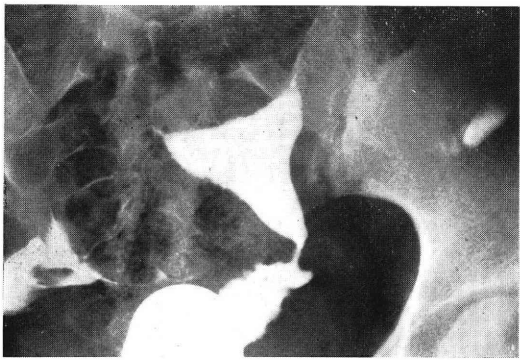
写真15) 帝切後自然流産例に見られた巨大胎盤ポリープ像



写 真 2



写 真 3



写 真 4

写
真
2'

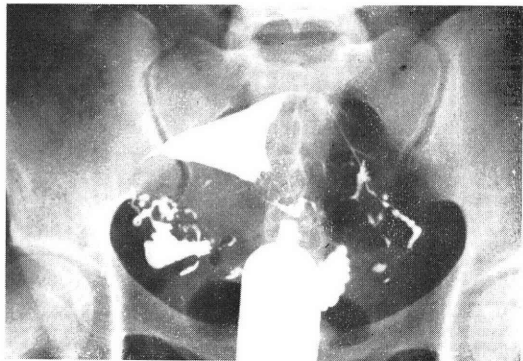


写
真
3'



写
真
4'

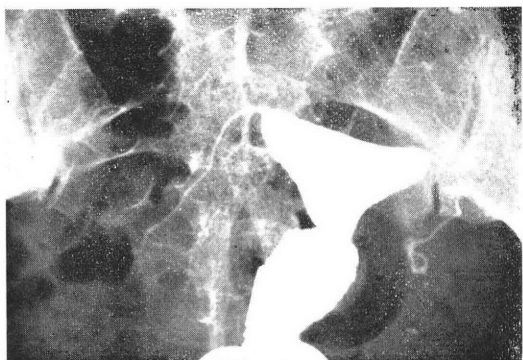




写 真 5



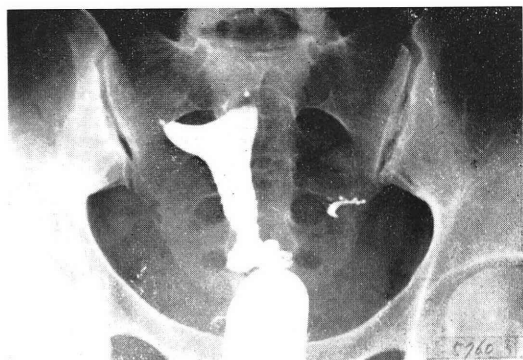
写 真 5'



写 真 6



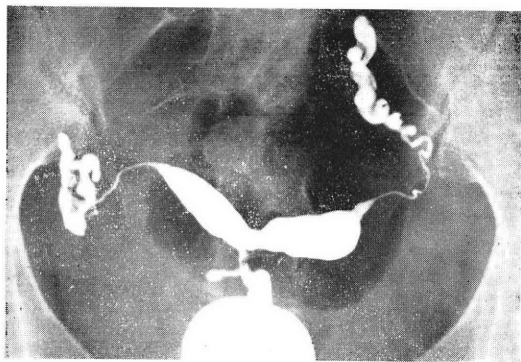
写 真 6'



写 真 7



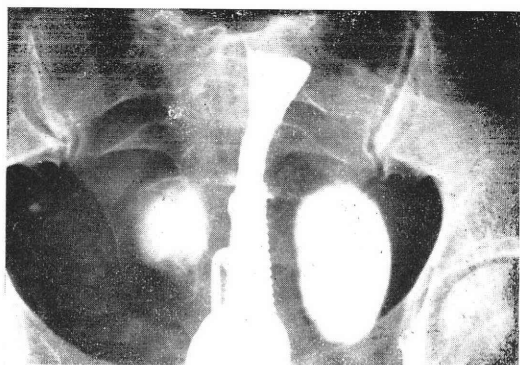
写 真 7'



写 真 8



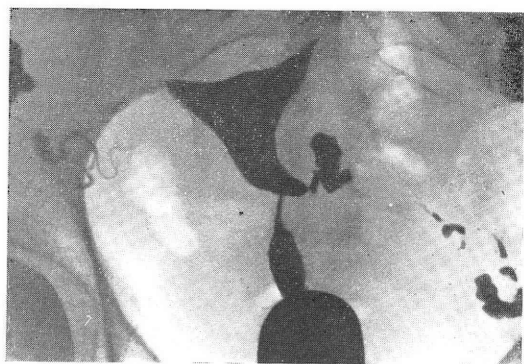
写 真 8'



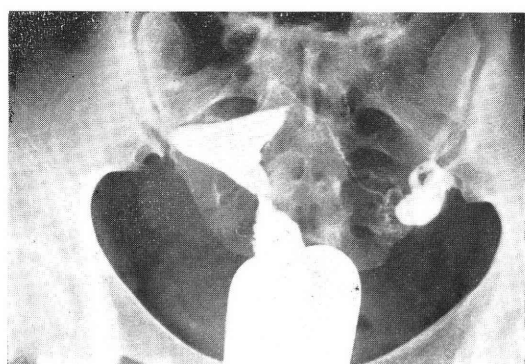
写 真 9



写 真 9'



写 真 10



写 真 11

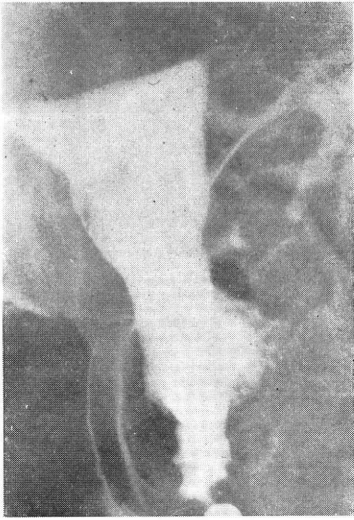


写真 12

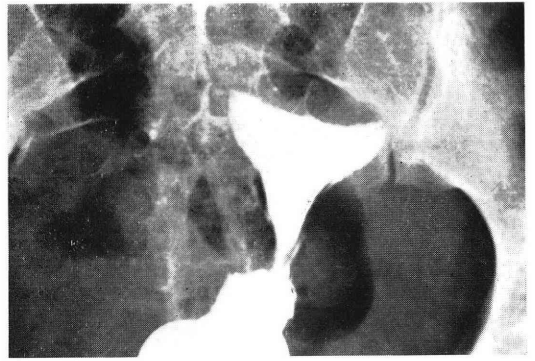


写真 13

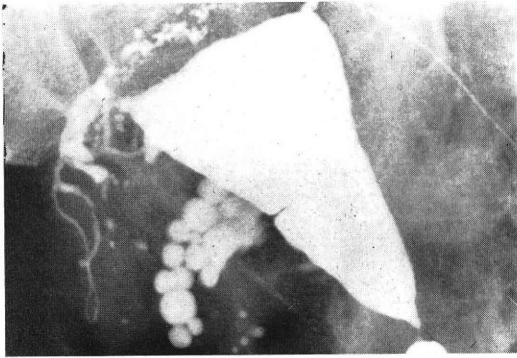


写真 14

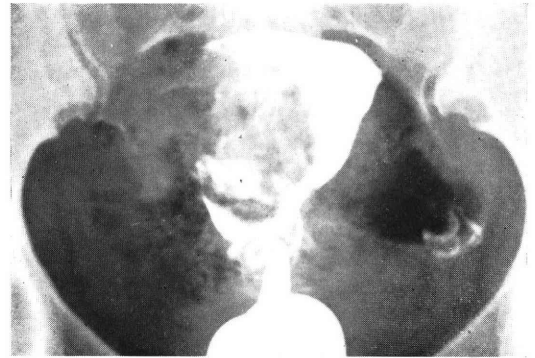


写真 15

Clomiphene citrate の排卵誘発機序について

Ovulatory Mechanism of Clomiphene Citrate

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

白井 英一郎 飯塚 理八
Eiichiro SHIRAI Rihachi IIZUKA

Dep. Obst. Gynec. School of Med. Keio Univ.
(Dir. Prof. R. Iizuka)

排卵障害婦人における clomiphene citrate の排卵誘発作用機序につき考察を試みた。

clomiphene citrate の示す抗 estrogen 作用、服用後の排卵の時期および患者の内分泌環境に加え現在解明されている排卵生理を参考とし次の如き結論を得た。即ち、clomiphene citrate の抗 estrogen 作用が間脳下垂体に於ける estrogen receptor で感受され、その刺激が内分泌環境（卵胞成熟度）により i) 成熟卵胞の排卵促進および ii) 未熟卵胞の成熟促進という2つの異った働きをなす。i) では LH が、ii) では FSH の分泌が促進されるものと思われる。estrogen receptor による刺激を内分泌環境（卵胞成熟度）に従って判読、指示を与えられると思われる中枢部の存在を“Interpreter”なる語をもって仮称した。

I. 緒 言

Clomiphene citrate は現在無排卵症治療に広く使用されている。1961年 Greenblatt 等により初めてその排卵誘発作用が報告されて以来その作用機序をめぐり多くの試みがなされたが今もつて結論を得るに至っていない¹¹⁻¹²⁾。clomiphene citrate の排卵作用機序に関する様々な説をその作用部位から分類すると“卵巣説”と“間脳下垂体説”とに分けられる。clomiphene citrate が卵巣に直接作用して gonadotropin の感受性を亢進し排卵を誘発させるとするのが前者の“卵巣説”である¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

clomiphene citrate が卵巣での代謝に作用するという根拠に乏しく、また臨床的にも投与終了後長期間効果を持続し排卵誘発に影響するとは考え難く、現在この説は殆ど主張されていない。一方、clomiphene citrate が間脳下垂体に作用し、その結果排卵が誘発されるとする“間脳下垂体説”がある。現在ではこの説が多く信ぜられている。但し、clomiphene citrate 投与後総 gonadotropin の増加とか、LH (luteinizing hormone) の増 FSH (follicle stimulating hormone) の増加などが著加とか明に認められた等の諸説が見られその詳細な作用機序に関しては未だ不明な点が多い^{6), 18), 19), 20), 26), 27)}。

特にこの点に関しわれわれをも含めたこれまでの様々な報告および現在解明されている排卵生理を参考とし clomiphene citrate の排卵誘発機序について考察を試みた。

II. 実験結果要約

Clomiphene citrate の薬理作用について今までに報告されている種々な結果を要約すると次の如くなる。

1. 実験動物で弱い estrogen 作用を示す²⁾。
2. 抗 estrogen 作用をもつ^{23), 13)}。
3. 類似体である MER-41を含め抗 estrogen 作用をもつ薬剤が1950年代末に初めて合成された。
4. 服用後尿中 estrogen の分泌増加が認められている²⁹⁾。
5. 総 gonadotropin, FSH 及び LH の増加が各々報告されている^{6), 18), 19), 20), 26), 27)}。
6. 投与中及び投与終了後約20日位までの広い範囲で排卵が誘発される²⁹⁾。
7. 以前は長期間連日投与（約1ヶ月間）されたが現在では50~150 mg/day 5日間投与が一般的となつている。
8. 以前大量投与が行われた頃は卵巣肥大等の副作用が多く認められた⁴⁾。
9. のぼせ、顔のほてり等更年期障害に似た症状が見

られることがある。

10. 軽度排卵障害に有効であるが、重症例には無効である²⁹⁾。

III. 考 察

Clomiphene citrate の estrogen 作用は人間ではあまり認められない。一方、抗 estrogen 作用は臨床的にも頸管粘液の減少、膣スミアでの角化細胞の減少等により著明である²⁹⁾。steroid feed back mechanism, 特に estrogen の feed back に関与する間脳下垂体での estrogen receptor に於いても当然この抗 estrogen 作用が示されているものと推測される。既に実験動物では間脳下垂体に於ける clomiphene citrate の抗 estrogen 作用が種々な方法で示されており^{2,13)}、この抗 estrogen 作用が排卵に関与すると考えるのが最も自然と思われる。また clomiphene citrate および類似体である MER-41 の出現までは抗 estrogen 作用を示す薬剤が見られなかった点も抗 estrogen 作用を考える際、注目に価しよう²⁸⁾。現在ではこの抗 estrogen 作用が排卵誘発にどのように関与するかがむしろより大きな関心事と思われる。

無排卵症治療に於ける clomiphene citrate 5 日間の短期投与法で投与開始後 7 日前後に抗 estrogen 作用が見られ、排卵誘発は投与直後から約 3 週間後位までの広い範囲にわたっている²⁹⁾。排卵の時期から卵胞の成熟度を見ると、排卵直前の成熟卵胞から排卵までに相当量の FSH の刺激および日時を必要とするごく未熟な卵胞まで広く異なった状態の卵胞が clomiphene citrate により排卵可能である。

clomiphene citrate が卵胞の成熟度およびその内分泌環境に応じて異なった働きをし、卵胞の成熟度にかかわらず排卵を促すためと思われる。このことは丁度 estrogen による排卵誘発が卵胞の成熟度およびそのホルモン環境により異なった機序で行なわれるのと非常に良く似ている²¹⁾⁻²⁵⁾。卵胞成熟度の両端をとり成熟卵胞と未熟卵胞での clomiphene citrate の作用機序を考えるならば、成熟卵胞およびそれに附随した内分泌環境下では抗 estrogen 作用による estrogen surge により LH の分泌が促進され、排卵が誘発されるものと推測される。他方、未熟卵胞の状態では抗 estrogen 作用により FSH の分泌が促進されるものと思われる。この clomiphene citrate の抗 estrogen 作用による排卵誘発機序を要約するならば、図 1 の如くなるであろう。即ち抗 estrogen 作用が間脳下垂体の“Estrogen Receptor (ER)”で感受伝達され、そのときの内分泌状態に基いて刺激が“Interpreter (IP)”で判読される。この判読結果から

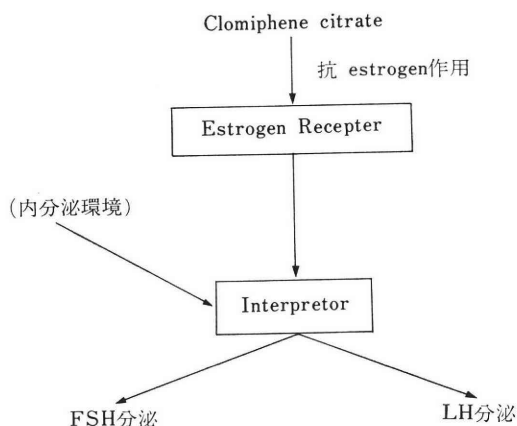


図 1 間脳下垂体に於ける抗 estrogen 作用 (clomiphene citrate) の排卵誘発機序要約

その時の内分泌状態に応じて卵胞の成熟、排卵により適するよう FSH や LH が分泌亢進される。成熟卵胞が estrogen surge に続く LH 分泌の亢進後排卵に導かれることは良く知られている²³⁾²⁴⁾。

clomiphene citrate の抗 estrogen 作用による estrogen surge に続く LH 分泌の亢進後成熟卵胞から排卵されるであろうことは容易に推測される。未熟卵胞時の内分泌環境下では抗 estrogen 作用により低 estrogen 状態が作られ、FSH 分泌亢進が指示されるものと思われる。FSH の分泌亢進、それに伴う卵胞の成熟後は間脳下垂体卵巣系が自律的な排卵機序 (automatic trigger mechanism) を回復し、排卵誘発されるものと思われる。このことは間脳、下垂体、卵巣系機能の比較的良く保存された症例に clomiphene citrate が非常に有効である

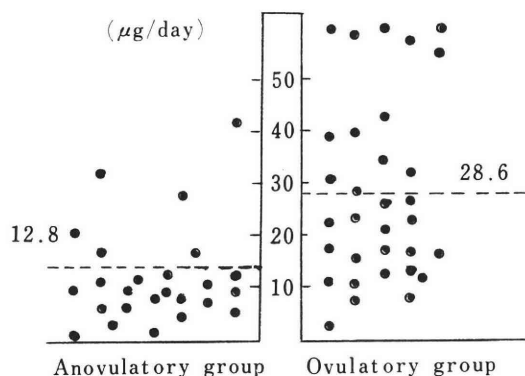


図 2

図 2 に Clomiphene citrate で治療された不妊症患者をその排卵の有無から 2 群に分けた。各々の投与前尿中 estrogen 平均値から排卵成功群の卵巣機能が不成功群に比しより良い状態に保たれていることが示された²⁹⁾。

という結果とも良く一致する²⁹⁾ (図 2)。

排卵の完了を“人が川を飛び越すこと”にたとえるならば、clomiphene citrate の抗 estrogen 作用は渡河を助ける“前走”にも似た働きをなすものと見做すことが出来よう。clomiphene citrate の作用機序から臨床的適応を考えるならば (i). 軽度排卵障害の治療ばかりでなく, (ii). 月経不順, および (iii). 基礎体温不良を伴う不妊症等の治療にも広く利用されるべきであろう。

文 献

- Greenblatt, R. B., Barfield, W. E., Jungck, E. C., and Ray, A. W.: Induction of ovulation with MRL/41, JAMA 178: 101, 1961.
- Roy, S., Mahesh, V. B., and Greenblatt, R. B.: Effect of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat. Acta Endocr (Copenhagen) 47: 669, 1964.
- Iizuka, R., Shirai, E., and Nakamura, Y.: Induction of ovulation with clomiphene (Japanse). Sanfuginkanojissai 14: 826, 1965.
- Southam, A. L., and Janovski, K. A.: Massive ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate. JAMA 181: 443, 1962.
- Macgregor, A. H., Johnson, J. E., and Bunde, C. A.: Further clinical experience with clomiphene citrate. Fertil Steril 19: 616, 1968.
- Beck, P., Grayzel, E. F., Young, I. S., and Kuppermann, H. S.: Induction of ovulation with clomiphene. Obstet Gynec 27: 54, 1966.
- Roy, S., Greenblatt, R. B., Mahesh, V. B., and Tungck, E. C.: Clomiphene citrate: further observation on its use in induction of ovulation in human and on its mode of action. Fertil Steril 14: 575, 1963.
- Naville, A. H., Kistner, R., W. Wheatly, R. E., and Rock, J.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. Fertil Steril 15: 290, 1964.
- Kase, N., Mroueh, A., and Olson, L. E.: Clomid therapy for anovulatory infertility. Amer J Obstet Gynec 98: 1037, 1967.
- Vorys, N., Gantt, C. L., Hamwii, G. J., Copeland, W. E., and Ullery, J. C.: Clinical utility of chemical induction of ovulation. Amer J Obstet Gynec 88: 425, 1964.
- Kistner, R. W.: Further observations on the effect of clomiphene citrate in anovulatory females. Amer J Obstet Gynec 92: 380, 1965.
- Whitelaw, M. J., Grams, L. R., and Stamm, W. J.: Clomiphene citrate: its uses and observations on its probable action. Amer J Obstet Gynec 90: 355, 1964.
- Kato, J., and Villee, C. A.: Factors affecting uptake of estradiol-6, 7-³H by the hypophysis and hypothalamus. Endocrinology 80: 1133, 1967.
- Smith, O. W., and Kistner, W. H.: Action of MER-25 and of clomiphene on the human ovary. JAMA 184: 878, 1963.
- Charles, D., Barr, W., Bell, E. T., Brown, J. B., Fotherby, K., and Loraine, J. A.: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea. Amer J Obstet Gynec 86: 912, 1963.
- Bell, E. T., and Loraine, J. A.: Use of endogenous hormone levels in urine to predict the response to clomiphene therapy. Lancet 1: 626, 1966.
- Hammerstein, J.: Mode of action of clomiphene. Acta Endocr (Copenhagen) 60: 635, 1969.
- Thompson, R. J., and Mellinger, R. C.: The effects of clomiphene citrate in patients with pituitary-gonadal disorders. Amer J Obstet Gynec 92: 412, 1965.
- Igarashi, M., Ibuki, Y., Jubo, H., Kamioka, J., Yokota, N., Ebara, Y., and Matsumoto, S.: Mode and site of action of clomiphene. Amer J Obstet Gynec 97: 120, 1967.
- Heinrichs, H. D., and Zander, J.: Die ausscheidung hypophysärer Gonadotropin bei Frauen mit Störungen ovarial-funktion vor und während der Behandlung mit clomiphene. Klin Wschr 42: 15, 1964.
- Stevens, V. C., and Vory, N.: The regulation of pituitary function by sex steroids. Obstet Gynec Survey 22: 781, 1967.
- Kelly, J. V.: Intravenous estrogen therapy: an assessment. Obstet Gynec 17: 149, 1961.
- Kupperman, H. S., Epstein, J. A., Blatt, M. H. G., and Stone, A.: The diagnostic and therapeutic use of intravenous estrogen in anovulation. Fertil Steril 9: 26, 1958.
- Weir, J. C., Jefferies, W. McK., Kent, G. T., and Weir, D. R.: Booster estrogen therapy in infertility. Amer J Obstet Gynec 67: 585, 1953.
- Weisman, A. I.: An intensive three-day course of stilbestrol in the treatment of ovulation. J Clin Endocr 11: 789, 1951.
- Riley, G. M., and Evans, T. N.: Effect of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function. Amer J Obstet Gynec 89: 97, 1964.
- Paulsen, C. A., and Hermann, W. L.: Increased pituitary-ovarian function in amenorrheic women resultant to clomiphene administration. Clin Res 11: 85, 1963.
- Holtkamp, D. E., Greslin, J. G., Root, C. A., and Lerner, L. J.: Proc. Soc. Exper Biol. & Med. 105, 197, 1960.

- 29) Shirai, E., Iizuka, R., and Notake, Y.:
Clomiphene citrate and its effects upon ovulation and estrogen: *Fertil. Steril*; 23: 331, 1972.

Ovulatory mechanism of clomiphene citrate

E. Shirai & Iizuka

Dep. Obst. Gynec. School of Med. Keio Univ.
(Dir. Prof. R. Iizuka)

Attempts were made to elucidate the mechanism of action of clomiphene citrate. Estrogen inhibiting effect of clomiphene citrate was

demonstrated. A spectrum of effects was observed. On one end of the spectrum, ovulation was induced at or before the time of peak antiestrogenic effect. In the cases at the other end of the spectrum, ovulation was induced up to 14 days after peak antiestrogenic effect. Little is known about the estrogen feedback mechanism. However, it was suggested that ovulation is induced in the former cases by an antiestrogen effect in the hypothalamus and pituitary, bringing about the estrogen surge, and stimulating LH secretion. In the later, the antiestrogenic effect increases FSH secretion, followed by the automatic trigger mechanism of ovulation. These hypotheses coordinate with the finding that the type of patient most likely respond to clomiphene citrate is one with nearly normal pituitary-gonadal axis.

妊孕性を基準とした H. S. G. の Scoring について

Scoring of Hysterosalpingography based on Pregnancy Rate

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

河上 征治 杉山 武

Seiji KAWAKAMI Takeshi SUGIYAMA

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

(Dir. Prof. R. Iizuka)

不妊症の要因については多岐であるが、少なくとも女性不妊の検索に対しては routine work として Hysterosalpingography を必要とする。

しかしながら妊孕性とに於いてそれらの morphology の客観的チェックポイントは漠然と理解されているに過ぎない。

今回私達は当大学病院不妊症外来の患者を対象として、その過去の妊娠成功例の H.S.G から retrospective に次のチェックポイントを呈示し、scoring の基準を算出した。

1. tubal patency (good, poor, occlusion)
2. tubal conditions (hydro, PTA, PFA, elongation)
3. uterotubal junction (interruption)
4. cavity (amount, defect, adhesion, anomaly, irregularity)

なお現在までの follow up に於いて score が4点未満と4点以上ではその妊娠率が AID 例に於いて有意差を示している。

はじめに

不妊の絶対的な factor として精液の状態、排卵機能、受精着床の場として卵管子宮の morphology がある。精液については、精子濃度、運動率を数値で表示し、それと妊孕性の相関を Artificial Insemination に於いて検討されている。排卵に関しては BBT、頸管粘液状態、Endocrinological Research により、その妊孕性が数値的に客観化されている。子宮卵管の形態学については、その検索は H.S.G (Hysterosalpingography) に代表されているが、妊孕性に対しては卵管通過性の all or none 以外は、漠然と理解されているにすぎない。scoring の基準は retrospective に妊娠成立した婦人の H.S.G から、以下詳述する操作をへて作成した。幸い非配偶者間人工受精 (AID) 等の不妊患者の H.S.G を素材として妊娠群と長期不妊群との H.S.G の morphology の差異を検索しながら score card を作成し同時に現在 H.S.G 撮影者全員に scoring を施し、prospective

にその点数と妊孕性を follow up している。

1) Tubal patency

卵管通過性については造影剤の量にて規定した。即ち子宮内腔を造影剤が充滿するのに必要な造影剤の量を V ml、左右の卵管より造影剤が腹腔内に流出するときの量を E ml とすると (E-V) ml が卵管通過性に必要な量となる。卵管通過性が困難なほど (E-V) は多くなる。(E-V) の量と妊娠との相関は表1に示すとおり、+1 ml, ±0 ml, +2 ml の順で多く、+3 ml 以上では妊娠例は少なくなる。

従つて+2 ml 以下を good patency, +3 ml 以上を poor patency とし、これに全く通過性のない occlusion を加えて3種類に分類し、それぞれ持点を与えた。なお表1は個体あたり2本の卵管をばらばらにみたものであるが、これを前記の規定にて個体別に分類したのが表2である。

2) Uterotubal junction

Uterotubal junction において表現される種々の陰影

表1 Tubal patency (E-V) ml

Volume	-1.0	±0	+1.0	+2.0	+3.0	+4.0	+5.0
Cases	22	54	114	38	18	16	6

E : Total volume on efflux from fimbria

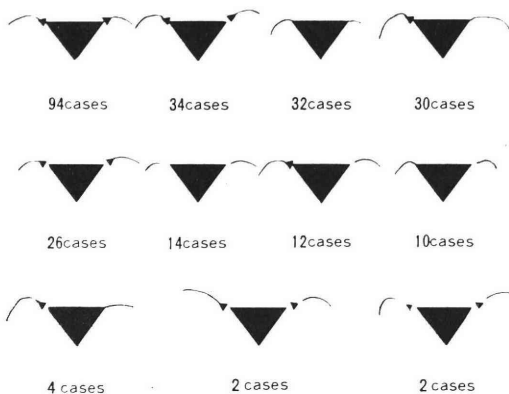
V : Full volume of cavity

表2 Correlation of tubal patency on both tubes in pregnant cases

Bilateral good patency	114
Unilateral good patency with poor patency on the other side	26
Unilateral good patency with occlusion on the other side	22
Bilateral poor patency	4
unilateral poor patency with occlusion on the other side	4
Bilateral occlusion	0
Total	170 cases

図 1

Utero Tubal Shadow in Pregnant Cases



total 260 cases

と妊娠例数を図1に示した。

Buldge (Buldge とは uterotubal junction における三角形の陰影)の両端が切断されているいわゆる Utero-tubal junction の hypertonic な例では他のものに比し妊娠例は少なく、したがってこの様な例は減点の対象とした。

3) Tubal condition

卵管における器質的異常, P.F.A, P.T.A, Hydrosalpinx, elongation の像と妊娠との関係を表4に示した。両側卵管が正常である場合に妊娠例が多いのは当然であ

表3 Tubal condition in pregnant cases

Bilateral normal	224
Unilateral normal with P.F.A. on the other side	32
Unilateral normal with occlusion on the other side	32
Unilateral normal with elongation on the other side	6
Bilateral P. F. A.	8
Unilateral P.F.A. with occlusion on the other side	4
Unilateral P.F. A. with hydrosalpinx on the other side	4
Bilateral occlusion	0
Total	130 cases

るが、1側正常で他側に異常のある場合には、PFA, occlusion, elongation の順で妊娠例が多く、両側に器質的異常がある場合には急激に妊娠例は減少している。又両側 Hydrosalpinx では1例も妊娠していない。これらより tubal condition の減点の対象としては Hydrosalpinx, P.T.A, P.F.A, elongation の順となる。

4) cavity volume

表5に示したとおり2ml から5ml までに妊娠例が多く、特に4ml に最も多い。

表4 Volume of uterine cavity in pregnant cases

Volume (ml)	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
Cases	2	10	38	50	30	12	2	2

Total 146 cases

6ml から8ml のグループについては2ml から5ml のグループに比べ妊娠率は $\frac{1}{8}$ と少ない。2ml 未満については妊娠は2例のみであり、8ml 以上では妊娠例は認めていない。

したがって $2 \leq V \leq 5$ は減点の対象とならず、 $6 \leq V \leq 8$, $V < 2$, $V > 8$ では減点の対象となる。

5) Abnormality of uterine cavity

子宮内腔異常については妊娠率は次のとおりである。即ち辺縁粗大不整 21.5%, 内腔癒着 10.4%, 陰影欠損 10.6%, 子宮奇形全体については、15.1%の妊娠率である。奇形に関しては uterus duplex が最も妊孕性が高く、ついで、arcuate uterus, bicornuate uterus の順である。なお、内腔癒着、陰影欠損については、部位により妊孕性は異なる。つまり子宮腔を三等分すると下部、中部、上部となるにつれ妊孕性は低下する。これらを基にして辺縁粗大不整、内腔癒着、陰影欠損、子宮奇形に対

図 2

NAME	ys	OUT PATIENT NO	H.S.G NO
HYSTEROSALPINGOGRAPHY 197 . . .			
____th day BBT: Low, High		E	mL
CL		V	mL
IMPRESSION:		Lipiodol UF	mL
Dr.		Leakage	mL
ATONY + -			
TUBE		right	left
PATENCY (E-V)mL	good ≤ 2 mL	5	5
	poor > 2 mL	4	4
	occlusion	0	0
TUBAL CONDITION	hydrosalpinx	-3	-3
	p-t.a	-2	-2
	p-f.a	-2	-2
	elongation	-1	-1
UTEROTUBAL JUNCTION	double interruption	-1	-1
☐ + ☐ = ☐			
CAVITY			
AMOUNT (V mL)	v > 8	-7	8 $\geq$ v $\geq$ 6
		-4	v < 2
		-8	
DEFECT-ADHESION	upper	-5	middle
		-3	lower
		-2	
ANOMALY	bicornuate	-6	arcuate
		-5	duplex, etc
		-3	
IRREGULAR	-1		
PLAN:			
Dr.			
TOTAL SCORE		☐	

して減点を定めた。

以上10の check point を基準として scoring card を作成した (図2)。scoring card を記載するためには、正確な V. E. leakage のないことが条件となる。卵管に関しては、左右別々に記載するが、0点を最低とし、0点以下とはしない。これは一側が良好で他側がマイナス点である場合、卵管の total score に於いて他側を打ち消すことを避けるためである。

現在、不妊を主訴として来院する女性全例に H.S.G を施行し、この scoring card にて check している。この点数と、①不妊期間、②原発性、続発性、③妊娠の成功不成功についてその相関を prospective に follow up 中である。また Artificial insemination with donor's semen の scoring との相関についても精査中である。従来の漠然とした H.S.G の評価について、妊娠率を基準として、客観的に check point を定めてみた。

考 察

上記の score card 作成以来、H.S.G 撮影者全員に scoring を施し、その点数と妊娠状態を follow up している。撮影には Video coader 付 television 装置を使用し、撮影条件65 kV, 100 mA, 1.0 μ c, 管球フィルム間距離60cm で、造影剤は Lipiodol ultrafluid, 注入速度10秒間 5 ml 以内で統一した。不妊を主訴とした本

図 3

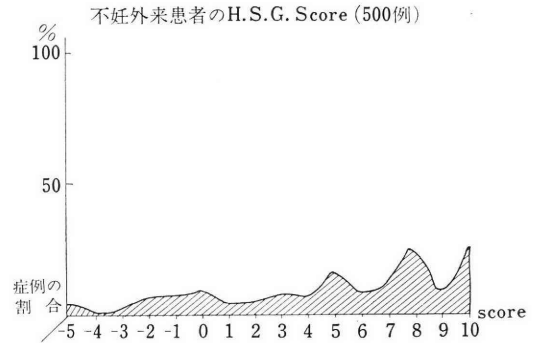
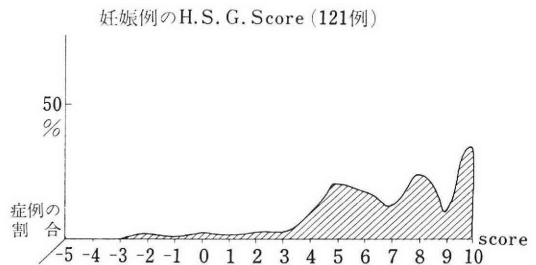


図 4



年1月より7月現在の外来患者500名の H.S.G の score は平均 5.9点である。H.S.G 施行後の妊娠例121例の平均 score は 7.7点である (図3, 4 参照)。

妊娠例の score にて、4点未満は総妊娠例の5%以下であり、この scoring で4点が妊孕性の Borderline と考えている。特に AID の長期不妊群と H.S.G score を精査しているが、AID 成功例に比し明らかに、この score の差を示している。今後、なお2年間、この score と妊孕性を follow up して、その実用性を裏づけてゆきたい。

おわりに

H.S.G の妊孕性を基準とした scoring を行うには、TV 透視装置を使用した撮影フィルムにて施行可能である。現在不妊を主訴として来院する婦人全例に H.S.G を撮影し、この scoring をチェックしているが、その後の妊娠成功例と不成功例のスコアには、判然とスコアの優劣が示されている。現在不妊期間、原発性、続発性不妊、AID 成功例、不成功例と、このスコアとの関連性を追求中である。尚現在までに於いて、スコアが4点未満と4点以上に於いて妊孕性が一応有意の差を示しているが、特に6点以上では他の不妊の要因が否定されれば妊娠率は AID に於いて高率である。

末筆ながら飯塚教授の御校閲、御指導に深謝し、研究

室の諸兄姉の御協力に謝意を表します。

参考文献

- 1) Sieger, A. M. : Hysterosalpingography. Hoeber Medical Division Harper & Row, Publishers, New York Evanston and London 1967.
- 2) 飯塚理八 : 着床の研究, 第23回日産婦学会総会宿題報告, 東京, 1971.

Scoring of hysterosalpingography based on pregnancy rate

Seiji Kawakami and Takeshi Sugiyama

Dept. of Obst. & Gynec.
School of Medicine, Keio Univ.
Tokyo, Japan
(Director Prof. R. Iizuka)

It is one of indispensable factors to prove the

hysterosalpingo patency in the routine examination of female sterility.

However, we have not understood clearly about the objective check points of hysterosalpingography based on female fertility. Accordingly, the correlation between the check points of H.S.G. and the pregnancy rate was tried to be evaluated in successful cases of artificial insemination for the past 20 years. Check points of H.S.G. (momentary film and follow up film) were as follows :

1. tubal patency (good, poor, occlusion)
2. tubal conditions (hydrosalpinx, peritubal adhesion, perifimbrial adhesion, tubal elongation)
3. utero-tubal junction (double interruption)
4. cavity (amount, defect, adhesion, anomaly, irregularity)

From these retrospective studies, we suggested the following scoring cards of H.S.G. to evaluate the female fertility.

不妊婦人の頸管因子

Various Investigation of Cervical Canal on Sterile Women

大阪大学医学部産科婦人科教室（主任：倉智敬一教授）

小 川 誠 佐 治 文 隆 若 尾 豊 一
Makoto OGAWA Fumitaka SAJI Toyokazu WAKAO
根 来 孝 夫 都 竹 理 * 蛸 名 勝 忠
Takao NEGORO Osamu TSUZUKU Katsutada EBINA

Department of Obst. & Gynec., Osaka University Medical School
(Professor Keiichi Kurachi)

当科不妊外来を訪れた、いわゆる原因不明の不妊患者の頸管因子について種々の検討を加え、以下の成績を得た。1) 不妊婦人の頸管粘液は最も条件のよい排卵期においてすら、量が少なく透明な色調及び羊歯葉状結晶を欠く、いわゆる性質の不良なものがかなり多かつた。そして性質の不良なものの量が少ない傾向があった。2) 頸管粘液の不良例の殆んどは Huhner test も陰性であつた。3) 頸管粘液が正常であるにもかかわらず Huhner test が陰性を示す例が予想外に多く認められた（約40%）。この原因を解明するため、子宮の位置異常並びに抗精子抗体の有無について検討を加えたが、われわれの症例に関する限り、これらの検査法では説明できなかった。4) 頸管粘液と精子の適合性を判定するため、Huhner test と Miller Kurzrok test を併せ行なつたが両者の成績はほぼ一致した。

結 言

妊娠が成立するためには精子数、卵巣機能、卵管因子、頸管粘液、子宮内膜等々 Reproduction に必要な多くの因子のすべてが満足されていなければならない、これらの Factor のうち一つでも不適格なものと妊娠は成立しない。

頸管腺から分泌される頸管粘液は排卵期の直前より、その量と性質が変わる。そのため排卵期の頃腔内に射精された精子は通常容易に子宮腔内に侵入しうが、何らかの原因で頸管粘液が精子の侵入に適していない場合、その婦人は不妊におちいる。

今回われわれは、頸管粘液についてこれまでに知られている検査法を総合的に施行し、かつこれらの検査法について若干の検討を加えた。すなわち阪大産婦人科不妊外来を受診した患者のうち、BBT が2相性であり、しかも両側卵管閉塞とか夫の精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下などの決定的な不妊因子を持たないものについて排卵期の

頸管粘液の量と性質、Huhner test、精子不動化試験、及び Miller-Kurzrok test を行い、かつこれらの検査法についても2、3検討を加えたので報告する。

方 法

1. 頸管粘液（以下 CM と記載）

BBT を記録し、排卵期と思われる時期の CM を採取して、その量、色、羊歯葉状結晶形成について観察を行った。

2. Huhner test¹⁾

5～7日間²⁾ 禁欲の後、排卵期の朝、自宅で夫婦関係をもたせ、そのまま30～60分安静にさせた後来院させ、ただちに腔内及び頸管内の液を採取して検鏡し、400倍1視野での総精子数及び直進する運動精子数を数えた。なおその際、CMの量、色、羊歯葉状結晶形成について同時に調べ、Huhner test の成績と CM の性質の相互関係を比較検討する資料とした。

Huhner test の判定法として Tyler³⁾は400倍1視野での総精子数が20匹以上で、そのうち75%以上が直進運

* 東京医科大学産科婦人科学教室

動を示すものを陽性としているが、この判定基準を不妊婦人に適用すると殆どの場合陰性となるので、われわれはこの基準をややゆるめて、総精子数が6匹以上、そのうち直進運動を示すもの50%以上の症例を陽性とした。

3. 精子不動化試験

不妊患者の血清中には精子特異抗原に対する抗体、つまり抗精子抗体が産生され、これがCM中に移行するため、CM中に侵入した精子がその運動性を失うような症例があるのではないかと考え、精子不動化試験を行った。測定法は磯島の方法⁴⁾に基づいて行った。即ち、

非働化患者血清	0.25ml	} 32°C, 60分→精子運動T%
精子浮遊液(60×10 ⁶ /ml)	0.025ml	
補体	0.05ml	
非働化標準ヒト血清	0.25ml	} 32°C, 60分→精子運動C%
精子浮遊液(60×10 ⁶ /ml)	0.025ml	
補体	0.05ml	

C/T=精子不働化値(SIV)

SIV 2以上を精子不働化試験陽性とする。

4. Miller-Kurzrok test(以下 MK test と記載)⁵⁾⁶⁾⁷⁾

従来はスライドガラス上にCM1滴と精液1滴を並べてのせ、その上にカバーガラスをかけて、精子のCM内への侵入の具合を顕微鏡下に観察していたが、われわれは以下の方法を行った。すなわちCMの1滴をスライドガラスにのせ、その上にカバーガラスをのせた後、スライドガラスとカバーガラスの隙間から採取後30分の精液を1滴加えた。そうすると精液は毛細管現象によって自然に奥に入りCMと一線を画して隣接する。なおこの操作をとった理由については考案の項でのべる。

testの判定法についてはこれまで陽性もしくは陰性の2つの型しか分類されていなかったが、われわれはこれを(++)、(+), (−)の3つの型に分類した(図1)。

(++)：精子が突起(phalanx)を形成してCM中に侵入し、その侵入速度⁸⁾が速く、かつ侵入する精子数も多いため、侵入後CM中で扇状に広がるもの。

(+)：精子が突起を形成してCM中に侵入するが、その速度は余り速くはなく、かつ侵入する精子数も多くはないために、単に線状になつて侵入するだけで扇状に広がるには至らないもの。

(−)：精子がCMとの境界に集り活発な運動性を示すが、この境界を突破できないもの、及び精液とCMとの間に明瞭な境界をつくらず精子はび慢性にCM中に侵入し、侵入後短時間(5分前後)で運動性を失うもの。

検査成績

1. 不妊婦人のCMの量及び性質について

緒言でも述べたようにBBT、卵管通過性ならびに夫の精子数などの諸検査で不妊の原因となるような決定的な因子をもたない患者30名について、のべ51例CMを観察した。図2はその成績を示したもので、縦軸はCMの量を、横軸は排卵日を中心とした検査施行日(BBTより推定した排卵日を0日とし、その前日を−1日、前々日を−2日、又排卵日の翌日を+1日、翌々日を+2日とした)を示している。●印は採取したCMの色が透明でかつ羊歯葉状結晶形成の認められた例を、△印はCMの色が透明でなく混濁していたが羊歯葉状結晶形成は認められた例を、又×印は色も混濁し、かつ羊歯葉

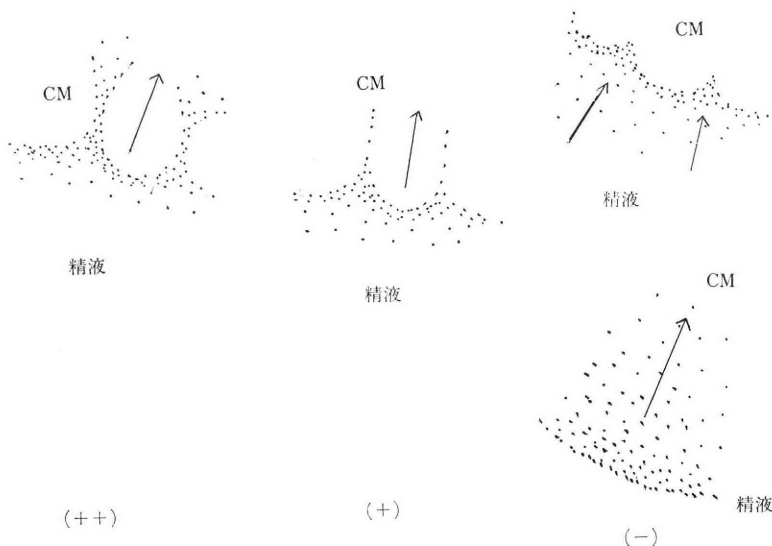


図1 Miller-Kurzrok testの判定

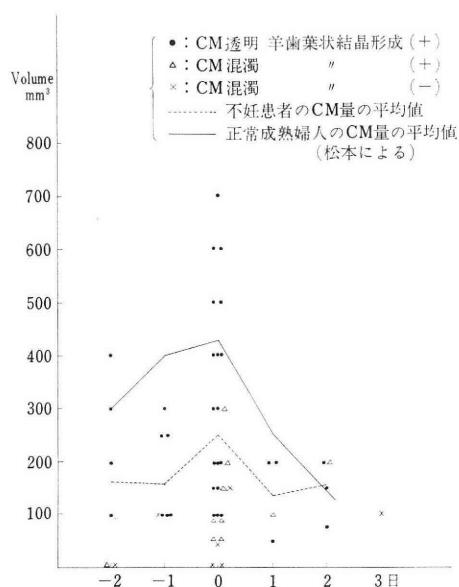


図 2 不妊婦人の頸管粘液

状結晶形成も認められなかつた例を表している。CMの性質の不良例、つまり△印や×印が意外に多く、CMの性質が精子の透過性にもつとも適している排卵期(0日)においてさえ△印や×印が29例中11例に認められた。量的には点線が不妊婦人のCM量の算術平均値を表しており、その量が最も多い排卵期においてさえ平均値は0.25mlであつた。なお黒の実線は対照として、正常成熟婦人のCM量を延べ672回測定した平均値を表わしている(松本による)⁹⁾。

これらの事実より不妊婦人のCMは量が少なく性質も不良なののがかなり多く、大体において性質の不良な

症例は量も少ない事を知つた。

2. Huhner test

次にCMの性質によつて精子の運動性はどのような影響を受けるかについて、Huhner testを行つて検討した。

表1はCMが不良の場合のHuhner testの成績である。8名について合計12回のtestを行なつた所、6名延べ9回のtestにおいて陰性を示した。すなわちCMが不良の場合には大多数がHuhner testも陰性となつた。

表2はCMが正常の場合のHuhner testの成績である。19名について延べ23回のtestを行なつた所、上段(I)の11例ではHuhner testも陽性であつた。しかし下段(II)の8名、延べ12回のtestではHuhner testは陰性を示した。このようにCMが正常であるにもかかわらずHuhner testが陰性となる症例が予想外に多かつたので、このような現象がなぜ起るのかを検討するために、まず子宮の位置について調べたところ、問題の8名においては子宮前屈6名、後屈2名であつた。一方CMが正常でかつHuhner testも陽性の11名においては子宮前屈6名、後傾前屈3名、後屈1名であつた。つまりCMが正常であつた19名のうち、Huhner test陰性群8名とHuhner test陽性群11名との間には子宮の位置について有意の差を認めえなかつた。

3. 精子不動化試験

そこでCMが正常であるにもかかわらず、Huhner testが陰性となる問題の8名の患者の血清中に精子特異抗原に対する抗体、つまり抗精子抗体が産生され、これがCM中に移行するため精子がCM中に侵入できないか、もしくは侵入してもすぐに運動性を失つてしま

表 1 頸管粘液不良例の Huhner test

氏 名	年齢	施行日	BBT	CM			頸管内の精子数	夫の精子数/ml
			相性・型	量(ml)	色	CDS		
1.	34	0	2・I	0.05	turbid	—	0/0, 0/0, 0/0	2×10 ⁸
2.	34	0	2・I	0.05	"	—	0/5, 0/0, 0/5	"
3.	30	+2	2・I~II	0.2	"	+	2/2, 1/3, 1/1	2.8×10 ⁷
4.	31	+3	2・I	0.1	"	—	0/3, 0/2, 1/6	4.9×10 ⁷
5.	26	-2	2・II	0	"	—	0/0, 0/0, 0/0	5.4×10 ⁷
6.	26	0	2・II	0.04	brownish	—	0/10, 0/5, 0/5	"
7.	24	+2	2・II	0.1	"	+	2/4, 2/5, 2/5	7.0×10 ⁷
8.	24	-2	2・II	0.2	"	+	2/4, 2/5, 2/5	"
9.	28	0	2・I~II	0.1	"	—	0/1, 0/3, 0/1	3×10 ⁷
10.	27	0	2・I~II	0.15	turbid	—	10/16, 4/8, 5/10	2.6×10 ⁷
11.	27	0	2・I	0.1	"	+	4/8, 7/15, 5/10	9.7×10 ⁷
12.	27	-1	2・I	0.1	"	—	15/25, 10/15, 15/20	"

表 2 頸管粘液正常例の Huhner test

(I) Huhner test も陽性を示した症例

氏 名	年齢	施行日	BBT	CM			頸管内の精子数	夫の精子数/ml
			相性・型	量(ml)・色・CDS				
1.	36	0	2・I~II	0.6 clear 卅			11/15, 10/15, 5/10	4.5×10^7
2.	29	-1	2・I	0.1 " 卅			9/17, 12/20, 10/20	2.6×10^7
3.	29	0	2・II	0.15 " 卅			24/35, 24/35,	7.4×10^7
4.	28	-2	2・I	0.3 " 卅			4/8, 3/6, 2/4	3.0×10^7
5.	28	+2	2・I~II	0.15 " 卅			8/13, 8/18, 8/18	8.5×10^7
6.	27	-1	2・I	0.25 " 卅			7/12, 5/10, 5/10	5.1×10^7
7.	30	-2	2・I~II	0.4 " +			14/38, 10/31, 9/32	1.2×10^8
8.	29	+2	2・I	0.3 " 卅			7/10, 10/13, 7/10	9.3×10^7
9.	28	0	2・II	0.4 " 卅			8/18, 7/20, 8/20	5.0×10^7
10.	27	+1	2・I~II	0.2 " 卅			8/15, 8/15, 8/15	1.0×10^8
11.	29	0	2・I~II	0.7 " 卅			20/20, 20/20, 13/15	6.3×10^7

(II) Huhner test は陰性を示した症例

氏 名	年齢	施行日	BBT	CM			頸管内の精子数	夫の精子数/ml
			相性・型	量(ml)・色・CDS				
1.	30	0	2・II~III	0.4 clear 卅			2/3, 1/2, 1/2	9.0×10^7
2.	34	-1	2・I~III	0.1 " 卅			0/1, 1/1, 0/0	1.9×10^8
3.	34	-1	2・I~III	0.1 " 卅			3/4, 1/3, 5/5, 1/4	"
4.	31	-1	2・I	0.3 " 卅			4/4, 4/4, 3/5	4.9×10^7
5.	25	0	2・I	0.3 " 卅			0/1, 0/0, 0/0	1.1×10^8
6.	25	0	2・I	0.2 " 卅			0/1, 0/1, 0/1, 1/1, 2/4	"
7.	30	0	2・I~II~III	0.1 " ?			0/10, 0/10, 0/10	6.0×10^7
8.	30	0	2・I~II~III	0.1 " 卅			0/10, 0/8, 0/15	"
9.	27	0	2・III	0.5 " 卅			0/1, 0/0, 0/0	8.4×10^7
10.	27	+1	2・III	0.2 " 卅			3/4, 4/5, 6/8, 7/7, 5/5	1.0×10^8
11.	31	0	2・II	0.2 " 卅			4/5, 6/6, 4/5	1.0×10^8
12.	38	-2	2	0.2 " 卅			2/4, 2/3, 2/4	1.8×10^7

表 3 不妊婦人の抗精子抗体価

CM 正常 Huhner test 陽性例	CM 正常 Huhner test 陰性例	CM 不良 Huhner test 陰性例
2.6	1.0	1.3
0.9	1.0	1.0
1.5	1.1	1.1
1.6	1.4	0.9
1.5	1.4	0.9
	0.9	0.7
	0.9	
	1.0	

うのではないかと考え、精子不動化試験を行った。表3はその成績であるが、CM が正常でかつ Huhner test 陽性の例において1名に精子不動化試験陽性をみたのみ

で、問題の8名については全例陰性であつた。つまり CM が正常であるにもかかわらず、なぜ Huhner test が陰性となるかを、抗精子抗体の存在によつて説明することは出来なかつた。

4. M-K test

CM が正常であるにもかかわらず Huhner test が陰性となる症例について in vitro の test 即ち M-K test を行つた。表4はその成績である。約半数は M-K test (+) を示したが、この3例は Huhner test においてわれわれの採用した判定規準からは惜しくも陰性とされた、いわゆるボーダーラインともいふべき症例である。つまり Huhner test において総精子数4~5匹、うち直進運動を示すもの50%前後の症例において M-K test が (+) を示すようになってくる。

表 4 Miller-Kurzrok test
CM 正常, Huhner test 陰性例

氏 名	Huhner test	施行日	Miller-K test	施行日
[REDACTED]	0/1, 0/1, 0/1, 1/1	0	(-)	0
	0/10, 0/10, 0/10	0	(-)	0
	2/4, 2/3, 2/4	-2	(-)	0
	3/4, 4/5, 6/8	+1	(+)	-1
	4/4, 4/4, 3/5	-1	(+)	0
	3/4, 1/3, 5/5	-1	(+)	0

CM 正常, Huhner test 陽性例

氏 名	Huhner test	施行日	Miller	施行日
[REDACTED]	9/17, 12/20, 10/20	-1	(+)	0
	3/7, 4/8, 6/9	-1	(+)	-2
	11/5, 10/15, 5/10	0	(+)	-4

表 5 Hormone therapy 前後の CM (I) 改善例

	治 療 前						治 療 後			
	檢 査 施 行 日	BBT 相性, 型	CM 量(ml) 色, CDS				檢 査 施 行 日	量(ml), 色, CDS		
1	+1	2・II	0.1 brownish	—		+2	0.3	clear	卅	
	-1	"	0.2 "	—						
2	0	2・I ~ II	0.01	"	+		-1	0.4	clear	卅
3	+1	2・II ~ III	0.05	turbid	+		0	0.2	clear	卅
4	+1	2・I ~ II	0.15	"	—		-1	0.05	clear	+

Hormone therapy 前後の CM (II) 非改善例

	治 療 前						治 療 後				
	檢 査 施 行 日	BBT 相性, 型	量(ml),	CM 色,	CDS		檢 査 施 行 日	量(ml),	CM 色,	CDS	
1	+1	2・I	0.1	turbid	+		0	0.1	turbid	+	
	0	"	0.1	"	+						
2	-1	2・I	0.5	turbid	-		+2	0.2	"	+	

なお参考までに CM が正常でかつ Huhner test 陽性の 3 例の M-K test を示すと全例が (+)~(++) となった。

5. エストリオール製剤の投与について¹⁰⁾

CM 不良例にエストリオール製剤 (エストリオール 1 mg 10日間) を投与したところ, 6 名のうち 4 名に CM の改善を認めたが, 他の 2 名には無効で, 後者の場合 AIH が必要であることを知った (表 5)。

考 案

1. 不妊婦人においては CM の性質が不良の場合殆んどが Huhner test 陰性であり, その上 CM の性質が正常な例においてさえも予想外に Huhner test が陰性

となるものが多かつた。この事実から不妊婦人の診療においては排卵期における CM が肉眼的に不良と認められる場合, この頸管因子が不妊の原因の 100% を占めるとは言えないまでも, かなり重要な不妊の原因となりうると判断してよいであろう¹⁰⁾。この場合の治療法としてはまずエストリオール製剤の投与を試み, これが無効の場合 AIH が必要となる。

2. CM の性質が正常であるにもかかわらず, Huhner test が陰性となる症例については, この現象の説明のため, 抗精子抗体の検索を試みたが, 全例において陰性であり, これらの症例では免疫反応以外の因子を考えざるをえなかつた。

3. Huhner test の判定規準をわれわれの採用した

線(1視野6匹以上, うち50%以上が直進運動を示すものを陽性とする)までゆるめると Huhner test の結果と Miller Kurzrok test の結果はかなりよく一致する。しかし Braden¹¹⁾らの言うように CM 内で一定数以上の精子が, その平衡状態を保つことが受精の条件であるとするならば, われわれの採用した Huhner test の判定基準にも検討の余地があると考えられる。

なお CM 正常の1例においては, 治療の關係上排卵の前後において毎日 M-K test を行つたが, 排卵の4日前から既に CM の量は0.4ml 近くあり, 性質も良かったにもかかわらず, M-K test は陰性を示し, 排卵当日になつて初めて陽性, しかも(++)を示したようなわけで, 不妊婦人においては CM が正常の場合でさえも精子が侵入しやすい期間はかなり幅の狭いものではないかと推定される。

4. M-K test の際 CM と精液の境界に生じる突起(phalanx)に関しては, 精子の侵入によつて形成される¹²⁾というよりも Perloff⁶⁾⁷⁾らも述べているように, むしろ CM 自体の表面張力, もしくは CM と精液の表面張力の差によつて自然に形成されるものと考えた方がよいと思われる。その理由としては, CM だけをスライドグラスにのせてカバーグラスをかけても, 精液の代りに生理食塩水を用いて CM に接触させても, 性質の悪い CM で test を行つても, 或いはカバーグラスをかぶせた直後 CM と精液との境界にまだ精子が集つてきていない時にも既に, この突起の形成は観察することが出来たことが挙げられる。

まずこの突起が自然に形成され, その後精子がこの部位に集つたと考える方が妥当であろう。

5. なお M-K test の操作について細かいことではあるが, われわれの行つた方法について説明を加える。従来はスライドグラスの上に CM 1 滴と精液 1 滴を並べてのせ, その上からカバーグラスをかぶせていたが, この方法ではカバーグラスをのせた瞬間に CM の表面とカバーグラスとの間隙に精液が入りこんで, 検鏡したときに既に CM の奥深くまで精子が入りこんでいる様に見えることがあり正確さに欠ける。このようなミスを防ぐためわれわれは CM の上にまずカバーグラスをかぶせて, CM とカバーグラスを十分に接触させた後で, 精液をカバーグラスの端において, 毛細管現象により自然にカバーグラスとスライドグラスの間に精液が入りこんで CM と接触するように改良した。

総 括

1. 不妊婦人の CM は最も条件のよい排卵日においてさえ量が少なく, 透明な色調及び羊歯葉状結晶形成を

欠く, いわゆる性質の不良なものが多いと多く, 又性質の不良なものほど量が少ない傾向があることを知つた。

2. CM 不良の殆どの例において Huhner test 陰性であつた。不良例6例のうち4例においてエストリオール製剤投与により性質及び量に改善を認めた。無効例には AIH が必要であることを知つた。

3. CM 正常の19名においては, Huhner test 陽性となるもの11名, 陰性となるもの8名であり, CM が正常であるにもかかわらず Huhner test 陰性となるものが予想外に多かつた。

4. CM 正常にもかかわらず, なぜ Huhner test が陰性となるのかを検討するために, まず子宮の位置の異常がないかどうかを調べたが, CM 正常かつ Huhner test 陽性となる例との間に有意の差を認めなかつた。

5. そこで患者血清中に精子特異抗原に対する抗体, 即ち抗精子抗体が存在するためではないかと考え, 精子不動化試験を行つたが, 問題の症例においては全例陰性であつた。

6. M-K test の判定を(++), (+), (-)の3つの型に分類した。CM が正常であるにもかかわらず Huhner test 陰性となる問題の症例においては M-K test も陰性となるものが多かつた。一方, これらの症例のうち M-K test が(+)となつてくるのは Huhner test においてその判定基準のボーダーラインで惜しくも陰性とされた症例であつた。

謝 辞

御指導・御校閲いただいた倉智敬一教授に深謝致します。

文 献

- 1) 西村敏雄, 真鍋幸雄: 産婦治療, 16: 443, (1968).
- 2) 百瀬剛一, 片山喬: 現代産婦人科学大系, 19: 206, (1970).
- 3) Tyler, E. T.: Postcoital test in sterility; office management of the infertile couple, ed, by Tyler, E. T., Mc-Craw-Hill Book Co., New York, (1961).
- 4) 磯島晋三: 妊孕現象に関する免疫学的研究. 第23回日産婦総会宿題報告要旨, (1971).
- 5) Miller, E. G., and Kurzrok, R.: Amer. J. Obst. & Gynec. 24: 19, (1932).
- 6) Perloff, W. H. & Steinberger, E.: Fertil. & Steril. 14: 231, (1963).
- 7) Perloff, W. H. & Steinberger, E.: Amer. J. Obst. & Gynec. 88: 439, (1964).
- 8) 西村敏雄, 真鍋幸夫: 産婦治療, 16: 204, (1968).
- 9) 松本清一: 月経異常に関する研究, 第14回日産婦総会宿題報告要旨, (1962).
- 10) Morgenstern, L. L., Orgebin-Cist, M.C., Cle-

- ve, T. H., Bonny, W. H. & Noyes, R. W. :
Amer. J. Obst & Gyhec. 96 : 114, (1966).
- 11) Braden, A. W. H. : Aust. J. Biol. Sci. 6 :
693, (1953).
- 12) 柚木祥三郎, 川上博 : 最新婦人科学, 第12版 :
537, (1966).

Various investigation of cervical
canal on sterile women

**Makoto Ogawa, Fumitaka Saji,
Toyokazu Wakao, Takao Negoro
and Osamu Tsuzuku**

Department of Obst. & Gynec., Osaka
University Medical School
(Professor Keiichi Kurachi)

Katsutada Ebina

Department of Obst. & Gynec.,
Tokyo Medical College

Huhner test, sperm immobilization test, Miller
Kurzrok test and examination of the cervical
mucus were carried out in 30 cases selected from
patients who had come to our sterility clinic,

in whom the pattern of BBT was biphasic and
no abnormalities were shown in the fallopian tubes
or the semen of their husbands. The results
obtained are summarized in the following :

1) The cervical mucus of sterile women was
frequently of poor quality, its quantity was de-
creased and its transparency and ferny crystals
were deficient even on the day of ovulation when
the quality of the cervical mucus was most favo-
rable. In general, the poorer the quality, the
less was the quantity.

2) Huhner test was negative in most cases
where. the quality of the cervical mucus was
poor.

3) Huhner test was proved negative in an un-
expectedly high proportion (40%) even when the
cervical mucus was normal. In order to find cause
of this phenomenon observations were done to
detect anomalies of the position of the uterus
and antisperm antibodies with negative results.

4) The compatibility between the cervical
mucus and sperm was examined by Huhner test
and Miller Kurzrok test. The result of these
tests agreed well in most cases.

古代ギリシア医学における不妊学思想

Fertility and Sterility in the Ancient Greek Medicine

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田修教授)

友 吉 唯 夫

Tadao TOMOYOSHI

Dept. Urol., Faculty of Med., Kyoto Univ.

(Dir.: Prof. O. Yoshida)

古代ギリシア医学では妊娠、出産、不妊にかんする洞察がきわめて深く、かつすぐれたものであつた。これは産科学、婦人科学における多くの解剖用語がギリシア語起源であることからもうかがいえる。いつぼう男子不妊症についても varicocele など現在も問題となつている原因疾患について考察がなされており、興味ぶかい。わが国に紹介されている古代ギリシア医学の諸文献から、不妊研究にたずさわる者として注目に値すると思われる事がらをまとめた。

古代ギリシアにおいて不妊というものが、医学あるいは社会のなかでどのように位置づけられていたかを理解するのに、ひとつの例をひきたいと思う。

三大悲劇詩人の一人アイスキュロスの「オ레스ティア」という作品のなかで、脅迫のことばに、「作物を立枯れにし、女を不妊にするぞ」というのがあり、不妊を極端に価値に反するものとし、逆に女性の豊かな繁殖力をたたえる風潮のあつたことがうかがわれる。これは古代ギリシア社会は、モルガンの指摘するように一種の女系血縁社会であり、いわば性に基礎をおく社会組織であつたことも一因と考えられる。家の理想は血筋の繁栄であり、子を生まぬ妻は離婚をしいられたといわれる。

さてひとくちに古代ギリシア医学といつても、時代により、ポリスにより、また医者により種々の考え方があつたのは当然である。まず Empedoclēs (495~435, B.C.) は男女とも精液を分泌し、胎児の性はこの男精、女精の量によつて定まると考えた。胎児をつつむ被膜を amnion (語源: メスのヒツジ) と名づけたのはこの Empedoclēs である。

つぎに医学の父といわれた Hippocratēs (460~370, B.C.) は種々の疾病について鋭い観察をしているが、不妊についてはあまり多くを述べていない。乗馬をやりすぎる男は生殖能力が劣るとしているが、これはズボンをはいてばかりいて大部分の時間を馬上で過ごすから手で局所を触れることがなく、また疲労のため精力が充実せ

ず性的衝動がおこらないし、関節炎、腰痛、痛風など多いからだというのである。また、精液について凝固する性質、腐敗・変質にくい性質を指摘している。さらに凝固状態は、夏と冬、両期と乾期で差があるという。

いつぼう女性の不妊については、不妊症の女性や流産する女性の多い地域というものがあり、それは硬質の水、冷い水的地域であるとしている。硬質の水というのは鉄、銅、銀、金、いおう、明ばん、ナトリウムなどを含むものを想定している。また、思春期の早い地域と遅い地域のあることも述べている。こういう地理病理学的なみかたは現在でも参考になるものである。Hippocratēs は人体の主要器官を四つ挙げているが、その第一に生殖器官を置いている。第二が植物的生活の座としての臍、第三が感覚の座としての心臓、第四が理性の座としての脳である。

つぎは Aristotelēs (384~322, B.C.) の時代にはいる。Aristotelēs は種々の動物の reproduction についてのみならず、ヒトの生殖解剖学、生殖生理学にかんして非常にくわしい記載をしている。

まず、睾丸について述べていることを要約するとつぎのようになる。

アオルテから血管が出て各睾丸の頭部に達し、そのほかにも腎臓から1本きている。睾丸の頭部から睾丸自体に沿つて上述の血管より太い線維質の管が出ており、これは睾丸の下端でふたたび頭部方向へ折り返つている。

さらに睾丸の頭部から前へ出て陰茎のところで左右が合一している。折れ返った管と睾丸に沿った管とは同じ膜に包まれているので、この膜を切開しないと1本の管のようにみえるぐらいである。

このように副睾丸、精管、固有鞘膜の関係がじつに正確に観察されているのである。また、睾丸に沿った管には血性の液体がはいっており、陰茎方向に折れ返った管の中には白い液体が含まれていると述べている。これは副睾丸と精管を切開したときの所見である。この精管が曲がりくねっているのは性的行為を長びかせるためであり、あたかも腸管が長く紆余曲折して食物が急速に通過するのを防ぐのと同様であるという、アリストテレス独特の目的論的立場がうかがわれる。

陰茎については、2部分より成り、先端部は肉質で大きさはあまり変わらず、残りの部分は軟骨質で、ここに空気が含まれると膨張するという勃起の機構を考えた。アリストテレスは睾丸を生殖に関しては付属器とみなしたことがとともに現在からみれば誤りといえよう。

女性の生殖器官については、子宮を肉の厚い軟骨質であると、つぎのように区分している。

$$\left. \begin{array}{l} \text{外子宮口} \\ \text{起} \end{array} \right\} \text{メトラ}$$

$$\left. \begin{array}{l} \text{部} \\ \text{体部} \dots \text{ヒュステラ} \end{array} \right\}$$

子宮口の意義については、精液の流出ならびに侵入を防ぐほか、子宮が精液を受けて妊娠すると直ちに閉じて7カ月まで閉じたままで無月経となり、8カ月目に開いて胎児が下がつてくるという。また、子宮からは液が出ており、子宮液多量であると、せつかくはいつた精液をおし戻すことがあると述べている。

精液についてはつぎのような観察をしている。

からだの大きさのわりに精液を多量に出すのはヒトである。健康人のものは白くて濃い、外へ出ると薄くなる。そして寒くてもかたまらず、色も濃度も薄くなり、水つぼくなる（これは、われわれが室温で射精直後の精液を放置するときの現象と同じである）。しかし熱するとかたまり、濃くなる。また腔の中で時間が経過してから出てくると濃くなっているし、ときにはかたまっている。

アリストテレスによる精液の生殖力判定法はつぎのとおりであった。

1. 水に沈むかどうか。
2. 粒の大きいものには生殖力があり、男児が生まれやすい。
3. 薄くてかたまりの多くないものは女児が生まれる。

4. 精液のうすいには生殖力がない。

このように性決定因子が精液側にあるという考え方は、後日、近代医学がその正しいことを証明することになった。

精液の分泌については、14歳ごろから始まるが、生殖能力の獲得はずつとおくれて21歳ごろになる。すなわち若い者の精液には生殖力がなく、もしあつたとしても生まれる子は弱小であると述べている。

射精については、遠く射出できるのは空気がともに出てくるためであり、夢精はヒトのみにみる現象で、その理由は、仰臥位で夢を見るのはヒトだけであるからといっている。また、恐怖や死の瞬間に射精することがあると指摘している。現在では、動物のうちウマが夢精現象をしめすことが発見されている（大阪府立大学農学部藺守竜雄教授）。

月経についてはつぎのように述べている。

月経は思春期にはいつて、乳房が指2本の高さに達したときにはじまる。3カ月ごとに月経の量は多く、月経に日数のかかる女は月経困難を伴う。子宮に残っている月経と、精液とによって受胎がおこる。だから妊娠するのは月経終了直後ということになる。妊娠のために精液は7日間子宮内にとどまる必要がある。きわめて例外的につぎのようなことがある。

1. 無月経でも妊娠する。
2. 月経中に妊娠する。
3. 妊娠中に月経がおこる。

Aristoteles の妊娠成立の判定法はこうである。すなわち性交直後に腔の深部が乾いたら妊娠したといえる。なぜなら、腔の深部に射精された精液は子宮の熱によって吸い込まれる。乾いたことはこの吸引がおこなわれたことをしめすからである。

不妊の原因について Aristoteles はじつに多角的な考察をしている。現代医学的にそれを分類してみるとつぎのようになるであろう。

1. 男女の生殖器發育不全症

生まれつきの未熟、生殖不能というのがあることを述べている。そのなかで男が女性様乳房を呈するもののあることを指摘し gynecomastia と命名した。そういうヒトの皮膚は非常になめらかであるという。現在の Klinefelter 症候群がこれにあたるのであろう。

2. 子宮性のもの

子宮口の状態が大切で、子宮口がなめらかで生殖液がすべり出すのはよくないとした。したがって、妊娠のために子宮口に白粉をオリーブ油でうすめてぬることを奨めた。子宮口を粗面にしてねばり気を与えると妊娠しやすいと考えたわけである。

3. 精液性のもの

このなかで、いちど失った授精力がまた回復することもあるという。

4. 精索静脈瘤 (varicocele)

不妊症になる理由としては陰部の興奮を弱め、氣息が抜けて射精障害をおこすからだとして述べている。また類官宦には varicocele はみられないことを指摘している。

5. 年齢的なもの

男は21歳～65歳が、女は21歳～45歳が妊娠可能年齢であるとしている。

6. 去勢者

去勢直後はまだ妊よう力があることを注意している。これは精路に残っている精子によつて当然ありうること、で、当時は経験的に知つたのであろう。また、去勢後、睪丸に付着していた管が収縮して挙上することに気づいている。これは睪丸摘除術のさいわれわれも実際に観察するところである。

家畜去勢法には、1) 幼若睪丸をもみつぶす、2) 成熟してから切除する、という2方法を記載している。

不妊とか妊娠にかんしてつぎのようなことも Aristotēlēs によつて指摘されているが、その真偽のほどは現在どうであろうか。

1) 不妊夫婦が離婚して、他の相手と再婚すると子どもができることが多い。

2) 離婚して相手が変わると、たとえば女兒ばかり生んでいた人が男児ばかり生むようになる。

3) 一般に若いときは女兒、年をとると男児を生む傾向がある。

4) 不妊の治療の結果生まれるのは女の子が多い。

5) 胎内では、男児のほうが分化が早い。女兒は30日以内は未分化の状態である。

さて、妊娠が成立してからの現象についてもいろいろと述べている。

母体の変化としては食物の嗜好の変化、妊娠末期の頻尿などが重要である。胎動は男児が激しく、陣痛も男の子が辛い。産前性交は出産を早くする。陣痛が起こつてもいないのに妊婦がよく陣痛と思ひこむことがある。これは胎児が頭の向きをかえたときである。流産(広義)はごく初期(7日まで)の流出と、それ以後40日までの流産(狭義)にわけられる。

Aristotēlēs の観察はさらにつづく。

他の動物は受胎するとオスを避けるのに、妊娠中に交尾するのはヒトとウマだけである。しかし重複妊娠はめつたにない。もしあつてもあとの胎児は完成せず、母体に苦痛を与えて先の胎児までほろぼしてしまう。しかし、両妊娠が近ければ双生児のようにして生むことがあ

る。生まれた子の1人は夫に、他は間男に似ている例もある。

Aristotēlēs はいろいろの動物、とくに家畜について reproductive pattern の詳細な研究をおこなっている。なかでもウマについては精緻をきわめている。その一端を紹介すると、ウマは3歳で交尾を始め、20歳まで可能である。したがってオスの中には母ウマと同時に娘ウマとも交尾するものも出てくる。妊娠は11カ月で、1頭生むが、母胎内ではオスがメスより生長が早い。ウマは個別に飼うと、むれの中にいるより短命である。

ギリシアと医学の関係で忘れることのできないのは半陰陽である。これはギリシアでは病的なものという觀念に乏しく、プラトンは Symposium の中で、性というのは本来3つあり、1) 男、2) 女、3) 両者の結合、がそれであるという。周知のように hermaphroditism というのは幸運の神 Hermes と豊穡の女神 Aphrodite の結合を意味するが、美術の中でこの半陰陽が人間の一つの理想的なあり方としてたえられているのである。Hippocratēs, Aristotēlēs, とともにこの半陰陽については避けて通つたようである。

以上、古代ギリシア医学の不妊学的側面を一べつしたが、現在からみるとまちがったことも多いであろう。しかし、宗教や因習にとらわれない自由な観察がなされており、現代の批判にたえうるすぐれた着想がいろいろとあるうえに、古代ギリシアでは不妊とか畜産にかんする学問が、医学あるいは科学全体の中でも中心的位置を占めていたといえるのである。われわれの不妊学会も、学界における地位の復権を強く主張すべきであると思うし、そこに古代ギリシア医学の現代的意義を見いだすことができよう。

本論文の要旨は1973年6月9日、第65回日本不妊学会関西支部集談会において口演発表した。このような演題の提出についてちゅうちよする著者を励ましてくれた同僚の小松洋輔先生、論文校閲の労をいただいた吉田修教授に感謝する。

参 考 書

- 1) 出隆監修・山本光雄編集：アリストテレス全集、岩波書店。
- 2) ヒポクラテス(小川政恭訳)：古い医術について、岩波文庫。
- 3) モルガン、L. H. (荒畑寒村訳)：古代社会、角川文庫。
- 4) シンガー、Ch. (伊東・木村・平田訳)：科学思想の歩み(1959)、岩波書店。
- 5) 宮本忍：医学思想史(上)、勁草書房、1971。
- 6) 松平斎光：古代ヨーロッパの政治と思想、東海

大学出版会, 1972.

7) 高山素十: ギリシア社会史研究, 未来社, 1970.

8) プラトン(久保勉訳): 饗宴, 岩波文庫.

Fertility and sterility in the ancient Greek medicine

Tadao Tomoyoshi

Department of Urology, Faculty of
Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)

The ancient Greek medicine was unique in its

excellent insight into pregnancy, delivery, fertility and infertility. Many anatomical terminologies in the present-day gynecology and obstetrics are of Greek origin. Even in male infertility problem, there were many useful ideas, one of which was varicocele that is known as an important cause of oligozoospermia nowadays.

Thoughts on fertility and infertility in Greek medicine were briefly reviewed from the works of Empedoclēs, Hippocratēs and Aristotelēs.

USE OF INTRAUTERINE DEVICES IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL STERILITIES

Shigeru MURAYAMA

Dep. of Obst. & Gynec., Tokyo Electric Power Hospital

9-2 Shinanomachi, Shinjuku-ku Tokyo 160, Japan

Abstracts: A total of 833 IUDs was inserted during the past 10 years from 1960 through 1969 at the Tokyo Electric Power Hospital. (1) All 47 cases in which IUDs were removed to allow pregnancy were successful. (2) The 33 cases of childbirth showed no abnormalities during pregnancy, delivery or in the newborn baby. (3) The cumulative conception rates after removal of IUDs in 52 cases were 87 per cent after 6 months, which was shorter than the period required for the last conception. Based on these facts, the IUD was used chiefly in functional sterility.

IUD was inserted on the 2nd-3rd day after completion of menstruation and was removed after 2-4 menstrual cycles. The IUD used was a Ota ring with a metal ring in it. It was applied in 5 cases of primary sterility and in 15 cases of secondary sterility (total, 20 cases). Among these 20 cases, pregnancy was successful in 8 cases, and 6 cases accomplished normal full-term delivery.

The IUD has been mainly used for the purpose of contraception and this report shows that it is also useful as a method of treatment of functional sterility.

Introduction

For the past ten years, I have used IUDs as one family planning method in Tokyo Electric Power Hospital (Tokyo Denryoku Hospital). An investigation of the records showed that fertility after IUD removal was not impaired and that the IUD actually had positive effects on fertility. Based on these data, the IUD was used in cases of functional sterility and pregnancies were produced, demonstrating its importance not only as a contraceptive device, but also as a therapeutic method for treating functional sterility.

The IUD used was a polyethylene Ota-ring containing a metal ring in it to make it visible to x-rays. The instruments necessary to insert and remove the IUD were provided in a set.

1. Clinical statistics and fertility after removal of an IUD:

A total of 833 IUDs were inserted in 373 cases during the past 10 years (1960-1969)

at Tokyo Electric Power Hospital.

The actual number of inserted years was 882 woman years (Table 1). 6.4 per cent of out-patients and 29.4 per cent of delivered patients utilized IUDs as a contraceptive method (Table 2).

Table 1. The number of repeated insertions and its cumulative numbers

No. of repeated insertions	No. of cases	Cumulative numbers of repeated insertions
1	186	186
2	73	146
3	49	147
4	21	84
5	17	85
6	14	84
7	6	42
8	4	32
9	3	27
Total	373	833

(882 Woman years)

Table 2. The number of IUD acceptors in our clinic

Year	No. of IUD acceptors	No. of outpatients (%)	No. of deliveries (%)
1960	67	1070 (6.2)	218 (30.7)
1961	91	1067 (8.5)	233 (39.0)
1962	96	1305 (7.3)	263 (36.5)
1963	96	1514 (6.3)	339 (28.3)
1964	83	1487 (5.5)	347 (23.9)
1965	97	1585 (6.1)	356 (27.2)
1966	89	1570 (5.6)	295 (30.3)
1967	99	1771 (5.5)	438 (22.3)
1968	136	1836 (7.5)	437 (31.1)
1969	126	2108 (5.9)	512 (25.0)
Average		(6.4 %)	(29.4 %)

Table 3. Pregnancies with IUD, pregnancies after expulsion

882 Womanyears	
No. of pregnancies with IUD	15(1.7%)
No. of expulsion	13(1.5%)
(No. of pregnancy after expulsion	9(1.0%)
No. of nonpregnancy after expulsion	4
Total of pregnancy	24(2.7%)
(medical removal 7.0 %)	

Pregnancy rate was 1.7 per cent (15 instances), expulsion rate was 1.5 per cent (13 instances) and medical removals was 7.0 per cent. (Pregnancy rate per patient was 3.9 per cent and 1.8 per cent per insertion.) (Table 3).

Patients were under very effective surveillance, with a surveillance rate of 98.6 per cent.

Continuation rates were 77 per cent after 1 year, 63 per cent after 2 years, 56 per cent after 3 years, 54 per cent after 4 years and 52 per cent after 5 years. These figures, however, also contain instances of physiological removal, that is, instances of planned pregnancy corresponding to about 10 per cent (Fig. 1).

Fertility after removal of an IUD.

(1) All 47 cases in which IUDs were removed to allow pregnancy, were successful, except for 2 cases of unknown reason.

(2) Abortions were performed in some cases. The 33 cases of childbirth, however, showed no abnormalities during pregnancy, delivery or in the newborn baby (Table 4).

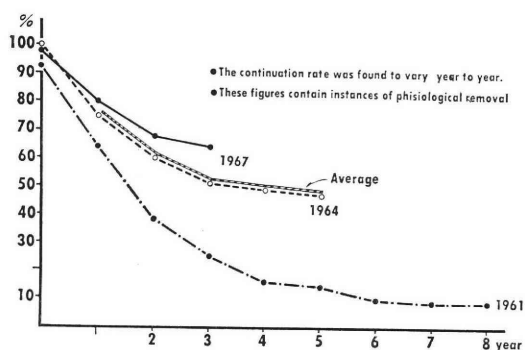


Fig. 1 Continuation rate of IUD in our clinic (Surveillance 98.6 %)

(3) The cumulative conception rates after removal of IUDs in 52 cases were 35 per cent after 1 month, 65 per cent after 3 months, 87 per cent after 6 months and 96 per cent after 12 months (Table 5). The period required for conception after IUD removal was shorter than the period required for the previous conception. Based on these findings, the IUD was used in cases of functional sterility and the following results were obtained.

Materials and Methods

The IUD was employed in five cases of primary sterility and fifteen cases of secondary sterility. Although all twenty cases showed no abnormalities on pelvic examination, a biphasic BBT, and normal passage of the fallopian tubes, indicating potential fertility, they all complained of sterility. An IUD was inserted on the 2nd-3rd day

Table 4. Deliveries after IUD Removal

(33 instances)

No.	Age	Parity	Inserted duration of IUD. (month)	No of menstruations	Delivery, newborn baby
1	31	1	24	0	Normal
2	25	1	11	0	"
3	27	1	16	0	"
4	25	1	2	0	"
5	26	1	11	0	"
6	28	1	25	0	"
7	32	1	2	1	"
8	29	2	11	1	"
9	34	1	20	1	"
10	31	1	19	1	"
11	28	0	3	1	"
12	30	1	2	1	"
13	28	1	12	1	"
14	32	3	22	1	"
15	33	1	36	1	"
16	28	2	36	1	"
17	32	2	36	1	"
18	27	1	26	1	"
19	29	1	13	2	"
20	35	2	25	2	"
21	33	1	11	2	"
22	28	1	12	2	"
23	31	1	46	2	"
24	24	1	12	3	"
25	28	1	12	3	"
26	30	1	19	3	"
27	29	1	28	3	"
28	29	1	14	3	"
29	29	2	26	5	"
30	29	5	25	5	"
31	27	1	19	6	"
32	35	2	35	9	"
33	37	1	25	22	"

after the completion of menstruation and was removed after 2-4 menstrual cycles.

Results

Pregnancy occurred in two of the five primary sterile patients and in eight of the fifteen secondary sterile patients. But two of these ten cases might have been influenced by hormone injection or hysterosalpingography. Excluding these two cases, the remaining eight cases were truly successful

yielding an effectiveness of forty per cent. These eight cases, varying in age from 23 to 37 years, had experienced sterile periods from two to seven years (Table 6, 7).

After IUD removal two cases became pregnant without menstruation and six cases after one menstruation. Although two of these eight cases were aborted at the 10th and 12th weeks, the other six cases had normal fullterm deliveries. Three BBT curves of the above mentioned successful

Table 5. The cumulative conception rates after removal of IUD

Months after removal	Conception number	Cumulative number	%
↓ 0M	6	6	12%
1M	12	18	35%
2M	5	23	44%
3M	11	34	65%
4M	5	39	75%
5M	4	43	83%
6M	2	45	87%
7M	2	47	90%
8M	0	47	90%
9M	1	48	92%
10M	1	49	94%
11M	0	49	94%
12M	1	50	96%
13M	1	51	98%
↓ 24M	1	52	100%

cases were showed (Fig. 2, 3, 4).

Comments

Several mechanismus may be suspected for causing this high rate of success. First, the IUD in place influences the cervix and endometrium. Through this action it may also affect either the pituitary or the hypothalamus, increasing the possibility of fertility.

Next, in some cases, the IUD can act to cure adhesion of the uterine cavity.

Another possbility is that the rebound phenomenon of the IUD anti-fertility mechanism, which is still not satisfactorily understood, might have some influence. Finally, psychosomatic factors should also be considered. (In addition to this phenomenon, we often experience pregnancies soon after hysterosalpingographies. In the past three years, out of 65 cases 17 pregnancies occurred (26 per cent). There are many possible fertility promoting factors resulting from this procedure, and some of them may be common to the IUD phenomenon.)

Until the present, IUDs have been mainly used for contraception.

These findings show, however, that IUDs can also be effective in treating functional sterilities. I believe that all effective methods should be used to cure functional sterilities including this IUD method and hysterosalpingographies, even though the mechanism of action are not clearly established.

References

- 1) S. Murayama: Use of Intra-uterine devices in the Treatment of Functional Sterilities- With Special Reference to the BBT of the Cases-, Jap. J. of Fertil and Steril. 16, 28 (1971).

Table 6. Use of IUD for functional sterilities (1)

	No.	Name	Age	Deliv- ery	Misca- rriage	Menst.	BBT	Infertile period (year)	Duration of IUD insert (cycles)	Result	Cycles of menst. up to pregn.	Subsequent delivery and others
Nullipara	①		28	0	0	regular	biphasic	2.5	3	unsuc- cessful	1	→Normal delivery
	②		25	0	0	irregular	"	2.8	2	unsuc- cessful		Hystero successful (normal delivery)
	3		33	0	0	regular	"	8.2	2	unsuc- cessful		
	4		33	0	0	irregular	"	3.2	2	"		Clomid successful (normal delivery)
	5		28	0	1	regular	"	6.5	2	"		
Primipara	①		29	1	0	regular	biphasic	2.0	2	unsuc- cessful	0	→normal delivery
	②		35	1	0	"	"	3.5	2	"	0	→ "
	③		31	1	0	"	"	3.0	2	"	1	→ "
	④		29	1	0	"	"	3.6	2	"	1	→ "

Table 7. Use of IUD for functional sterilities (2)

	No.	Name	Age	Deliv- ery	Misca- riage	Menst.	BBT	Infertile period (year)	Duration of IUD insert (cycles)	Result	Cycles of menst. up to pregn.	Subsequent delivery and others
Primipara	⑤		25	1	0	irregular	mono- phasic	3.2	4	success- ful	1	→Normal delivery
	⑥		25	1	0	regular	biphasic	?	2	"	1	→miscarriage (10w)
	⑦		34	1	0	"	"	7.0	2	"	1	→miscarriage (12w)
	⑧		29	1	0	"	"	2.7	2	success- ful ?	7	Hormon successful (normal delivery)
	9		26	1	1	"	"	2.0	2	unsuc- cessful ?	1	peculiar case
	10		37	1	0	"	"	2.10	2	unsuc- cessful		Hystero successful (normal delivery)
	11		23	1	0	"	"	1.1	2	"		
	12		27	1	0	"	"	2.8	2	"		
	13		27	1	0	"	"	4.8	2	"		
	14		27	1	0	"	"	2.4	1	"		
	15		28	1	1	"	"	2.11	1	"		

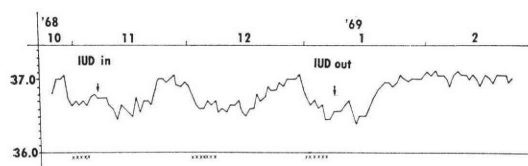


Fig. 2 Use of IUD for secondary sterility (successful case) S.Y.

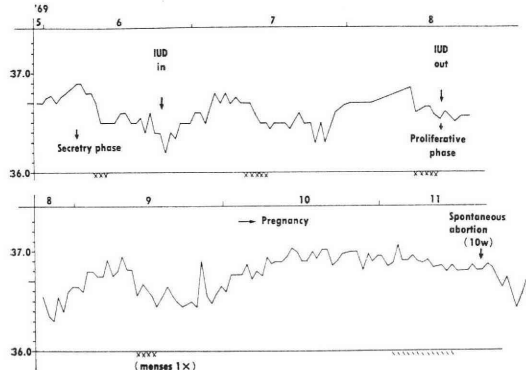


Fig. 3 Use of IUD for secondary sterility (successful case) T.I.

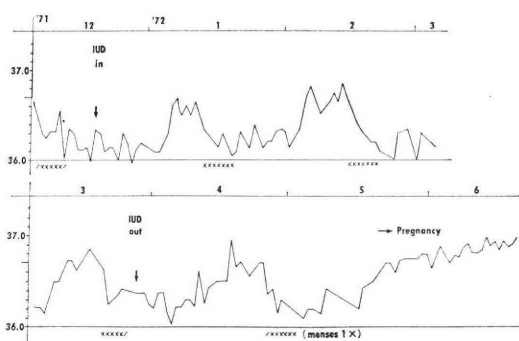


Fig. 4 Use of IUD for primary sterility (successful case)

IUD による機能性不妊症の治療 (II)

村 山 茂

東京電力病院 産婦人科
東京都新宿区信濃町 9-2

私は過去10年以上に亘り家族計画の一方法として IUD を使用して来た。その成績については既に数度に亘り発表した。これらを検討した所、IUD 除去後の妊娠性は障害されないのみでなく、むしろ良好であることが分った。この事実より IUD を不妊症の治療に利用することを考えつき、妊娠の成立を見た。

その一部は1971年本誌に発表した(第1報)。従来避妊法として使用されてきた IUD を避妊以外の目的、特に機能性不妊症の治療法に使用し成功したことはこれ迄

報告がなく、興味ある事実である。そこでその後の症例をも加えた計 20 例につきここに報告する(第 2 報)。使用した IUD は主としてポリエチレン製の太田リングで中央部に金属環が入っている。

1960 年より 1969 年に至る 10 年間に東京電力病院に於いて計 373 人に延べ 833 回の IUD を挿入した。延べ 882 婦人年に相当する(既報)。

さて ① 児を希望して IUD を除去した 47 例は不明 2 例を除いて凡てが妊娠している。② IUD 除去後の累積妊娠率は 52 例について見ると 1 カ月後 35 %、3 カ月後 65 %、6 カ月後 87 %、12 カ月後 96 % と良好であった。又この妊娠成立迄の期間は前回妊娠成立迄に要した期間より短かった。③ 一部に流産を認めたが、分娩を遂げた例は妊娠、分娩経過及び新生児に異常を認めなかった。

上述の事実より IUD を機能性不妊症の治療に使用することを考えた。症例は内診所見に異常なく、BBT は

2 相性であり、又卵管の疎通性は正常であるに拘らず、即ち潜在的に受胎性があるに拘らず不妊を訴えていたものである。月経終了後 2-3 日目に IUD を挿入し、2-4 月経周期後に除去する。原発性不妊 5 例と続発性不妊 15 例の計 20 例に使用し、その各々の 2 例及び 8 例計 10 例に妊娠が成立した。この中ホルモン或はヒステロの影響があるかも知れない 2 例を一応除外すると 8 例、即ち 40 % に妊娠が成功したことになる。これら 8 症例の不妊期間は 2 年から 7 年に及んでいる。この中 2 例は IUD 除去後月経を見ずに妊娠し、6 例は 1 回の月経の後で妊娠した。これら妊娠した 8 例中 2 例は 10 週と 12 週の時に流産に終つたが他の 6 例は正常満期産を遂げた。

IUD のこのような機能性不妊症に対する治療効果の機序については尚不明であるが、下垂体前葉や視床下部に対する何等かの影響、ある症例に於ては子宮腔の癒着に対する治療効果、或は又 IUD の避妊作用(不明)のはねかえり作用等が考えられる。

小用量の norgestrel と ethinyl estradiol 合剤 による経口避妊

Clinical Studies on the Low-dosage Norgestrel-Ethinylestradiol Combination as a Long Term Oral Contraception

京都府立医科大学産婦人科学教室（主任：岡田弘二教授）

東 山 秀 声 小 畑 義 木 津 収 二
Shusei HIGASHIYAMA Tadashi OBATA Shuji KIZU
中 野 義 雄 岩 崎 武 輝 岡 村 裕
Yoshio NAKANO Taketeru IWASAKI Yutaka OKAMURA
重 永 幸 洋 坂 本 弘 宣 大 石 徹
Yukihiro SHIGENAGA Hironobu SAKAMOTO Thoru OOISHI
岡 田 弘 二
Hiroji OKADA

Dep. Obst. Gynec. Kyoto Prefectural Univ. of Med.
(Dir. Prof. K. Okada)

norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg からなる小用量剤を経口避妊の目的に、260例の健康な婦人に延4047周期、最長33周期に投与した。投与方法は投与第1周期は周期第5日より、1日1錠連続21日間投与し、第2周期以後は休業期間7日をおいて消退出血の開始日に関係なく、次の周期の投与を始める combination 方式によつた。投薬期間中1例に妊娠の成立がみられた。投薬中の周期日数は投薬前と比べて規則性を示し、出血発来までの日数は平均4.2日、出血持続日数は平均3.7日となり、投薬前と比較して短縮した。経血量は投薬前のそれよりも減少するのが多い。破たん出血は1.1%に認められ、自覚的副作用は悪心と体重の変化がおもなものであるが、出現率は低い。投薬中肝機能検査値で軽度異常上昇する例がみられたが、投与継続中でも正常値に帰るものが多かった。投薬中の尿中ホルモンは estrogen 排泄が抑制され、FSH は軽度抑制され、LH は midcycle peak の消失が認められた。

I はじめに

人口の急激な増加にもとづく人口問題は、現在世界的な問題となり、人々の関心を集めつつあり、したがって家族計画、受胎調節の方法は各国の共通した重要かつ緊急な課題となつている。

1955年、Pincus らによつて確立された性 steroid による経口避妊法は、合成黄体ホルモンの開発とともに、その後の発展はめざましいものがある。この方法はその避妊効果が確実であること、使用法が簡便であること、副作用が少ないことなどにより、欧米をはじめとして各国で市販され、広く利用されている。

わが国では、steroid contraception は10年以上前から field trial は行なわれているが、まだ一部で医師の管理のもとで使用されているにすぎない。われわれもこれまで、数多くの性 steroid による経口避妊の成績を報告してきた。

最近の経口避妊剤は、副作用の軽減をおもな目的として、1日の使用 steroid 量をできる限り少なくし、しかもすぐれた避妊効果があげられるような試みがなされている。その結果、最近の経口避妊剤は progestogen-estrogen の合剤として1mg 剤、さらには0.5mg 剤が主流となつてきており、また progestogen 単独の mini pill も使用されている。

ここでは progestogen と estrogen の含有量がきわめて少量である経口避妊剤の臨床使用成績について報告する。

II 組 成

ここで使用した薬剤 Eugynon は Fig. 1 に示すように 19-norsteroid 系の D.L.-13-ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-ene-3-one (norgestrel) 0.5mg と合成 estrogen 剤の 17 α -ethinyl estradiol 0.05 mg からなる小用量の合剤である。

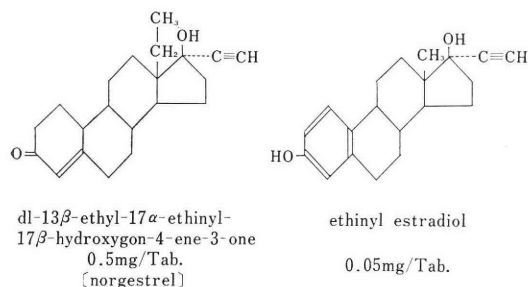


Fig. 1

III 実験方法

1) 投与対象

本学産婦人科外来および関連病院外来を訪れ避妊を希望した健康な婦人に対し、投薬前に実験の主旨をよく説明した後、月経周期がほぼ整調で基礎体温曲線が 2 相性を示すものを対象とした。投与対象の婦人は 260 例である。

2) 投与方法

投与第 1 周期はほかの combination pill と同様に月経周期第 5 日より Eugynon を 1 日 1 錠、連続 21 日間投薬したが、第 2 周期以後は休薬期間 7 日をおいて、消退出血の開始日に関係なく次の周期の投与を開始する combination 方式によるのを原則とした。このような投与方法を行なうと、服用者は服用第 1 周期の第 1 日の曜日が次周期以後の開始日の曜日となり、一定するという便利さがある。

本剤投与開始後は基礎体温の測定を励行させ、また毎月 1 回必ず受診させ、基礎体温曲線、副作用などを診査し、年 2 回の精密諸検査を行なった。

IV 成 績

1) 投与症例の分布

投与症例の分布は Table 1 に示したように 260 例、延周期数は 4,047 周期、最長投与周期数は 33 周期である。そのうち 12 周期以上の投与症例数は 174 例、24 周期以上

Table 1 Low-Dosage dl-Norgestrel-Ethinylestradiol Combination Method for Long-Term Oral Contraception

Cycle Number	No. of Patients	No. of Cycles	Number Closed out
1	8	260	1
2	11	252	3
3	10	241	2
4	7	231	
5	6	224	2
6	3	218	
7	5	215	
8	13	210	
9	9	197	1
10	5	188	
11	9	183	
12	11	174	1
13	22	163	
14	15	141	
15	21	126	
16	5	105	2
17	1	100	
18	3	99	
19	4	96	
20	12	92	1
21	8	80	
22	3	72	2
23	6	69	2
24	4	63	2
25	6	59	3
26	11	53	3
27	9	42	3
28	9	33	
29	6	24	
30	7	18	
31	6	11	
32	2	5	
33	3	3	
Total	260	4047	25

Pregnancy Rate; 0.3/100 Women Year

のそれは 63 例である。

2) 避妊効果

実験期間中、避妊に失敗し妊娠した症例が 1 例あった。したがって本剤の妊娠率は 0.3 per 100 Women year である。妊娠が成立した症例は薬剤の服用忘れによるものではなく、投与開始第 5 周期に妊娠の成立が認められた。

3) 投与中の周期日数

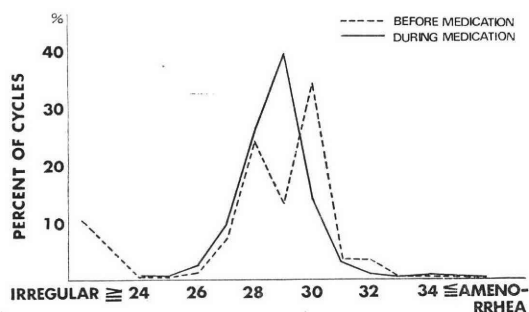


Fig. 2 Length of menstrual cycles during medication

投与中の周期日数の分布は Fig. 2 に示すようである。投与中の周期日数は一般に投与前のそれと比較してより規則性を示すようになる。投薬中の周期日数の peak は 29 日に認められ、28~30 日の周期日数を示するのが 78.9% を占めた。投薬中の平均周期日数は 28.7 ± 0.02 日であり、これは同じ投与方式による小用量の norethindrone-mestranol 1 mg 剤の平均日数 27.3 日と比べて（東山ら, 1970）、周期日数が延長した。

4) 出血発来までの日数

出血がおこるまでの日数は Fig. 3 のようで、投与終了後 4 日に出血を開始するものが最も多く、次いで 5 日であり、平均 4.2 日であつた。また、その 84.9% は中止

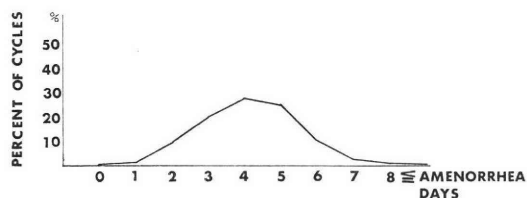


Fig. 3 Onset of menstruation time in days after the last tablet

後 3~6 日に出血が始まった。このように本剤の投与中止後出血発来までの日数は、小用量の norethindrone-mestranol 剤と比較して、1~2 日延びるようである。前述の本剤による周期日数が norethindrone-mestranol 剤よりも長くなるのは、中止後の出血発来までの日数が延長するためである。

5) 出血持続日数

Fig. 4 に示すように、出血持続日数は投与前の月経持続期間と比較して明らかに短縮した。すなわち、投与前の平均出血日数は 5.3 日であるが、投与中のそれは 3.7 日、peak は 3 日に認められ、その 89.0% は 3~5 日であつた。しかし、norethindrone-mestranol 1 mg 剤と比べると出血期間がやや長くなる傾向にあつた。

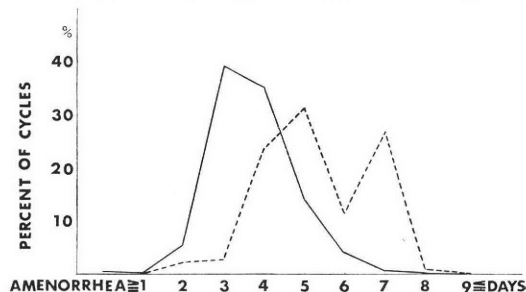


Fig. 4 Duration of menstrual period

6) 経血量の変化

投与中の経血量は一般に投与前よりも減少する症例が多い。すなわち、Table 2 に示したように、投与前と比較して増加する例は 1.8%、変化しない例は 24.4% であるのに対し、減少する例は 73.3% になつた。さらに消退出血がみられない、いわゆる silent menstruation の例は 19 周期、0.5% に認められた。これらは小用量の norethindrone-mestranol 剤の場合とほぼ同じ傾向である。

Table 2 Breakthrough bleeding & Volume of menstrual flow

	Cycles	Percent
Spotting	45	1.1
Breakthrough bleeding		
Amenorrhea	19	0.5
Increase in flow	73	1.8
No change in flow	989	24.4
Decrease in flow	2966	73.3

7) 破たん出血、点状出血

progesterone を 10 日以上続けると破たん出血、あるいは点状出血がみられることがある（徳田, 1964）。この破たん出血の発生率は投与された progesterone の estrogen 様作用（添加 estrogen を含めて）と強い関連性があり、estrogen 様作用が強いほど発生率は低い。本剤による破たん出血、点状出血の発生率は Table 2 のように、4,047 周期中の 45 周期、1.1% に認められた。

8) 基礎体温曲線 (BBT 曲線)

この実験期間中に BBT 曲線は 1,903 周期について調査することができた。BBT 曲線のうち投与開始の翌日、あるいは 2 日目から体温が上昇を始め、投与開始後 3~4 日で最高に達し、その後は終了日まで高温期が続く、投与終了後 1~2 日から基礎体温が低下し始める、高温 1 相型が最も多く、87.3% を占めた。しかし、時には投薬中にも体温が上昇しない低温 1 相型を示すものもみられ、1.4% であつた。また排卵が推定される 2 相型の BBT 曲線を示す症例も 35 周期、1.8% に認められた。

Table 3 BBT

	Number of cycles	Percent
Monophasic {high low	1662 27	87.3 1.4
Biphasic	35	1.8
Irregular	179	9.4

なお、低温 1 相型にも 2 相型にも属さない不定型の BBT 曲線を示す症例が 9.4% にみられ、高温 1 相型について多く認められた (Table 3)。

本剤投与中の BBT 曲線の pattern は norethin-drone 1.0mg と mestranol 0.05mg 投与中にみられるそれとほぼ似ているが、排卵が推定される 2 相型を示すものが少なかった (東山ほか, 1970)。

9) 自覚的副作用

本剤投与中にみられる副作用は、月経周期に関係のある副作用、すなわち破たん出血、点状出血、および無月経を除外すると、Table 4 に示すようにほかの経口避妊剤使用時にみられる悪心、嘔吐などの胃腸障害が多く、次いで体重の変化、とくにその増加である。そのほかの副作用としては頭痛、腰痛などがおもなものである。

胃腸症状は表のように、投薬開始後の比較的早期である第 3 周期までの発生率が高い。progestogen 剤の副作

用のうち胃腸障害の発生は薬剤の持つ estrogenicity や添加 estrogen の増量と関連がある (徳田 1964)。本剤でみられる胃腸症状は norgestrel が estrogenic な作用を示さないから (Edgren ほか 1968)、薬剤に添加されている ethinyl estradiol によると考えられる。なお、この胃腸症状は投与開始後の早期に発生することが多いのは、ほかの経口避妊剤と同様であり (徳田ほか 1968a, 1968b, 1968c, 1969, 東山ほか 1970)、投与周期を長くすると薬剤に対する“なれ”が生じて、症状の発現が低くなると思われる。

体重の変化、とくにその増加は投与周期が長くなると、その発生頻度が増加する。これは本剤の estrogen 様効果により浮腫がおこることも一因と考えられる。また、本剤による体重の増加、あるいは浮腫そのものが aldosterone の分泌や代謝の変化とも関連することが推測されるが (Layne ほか 1961)、これにはなお、電解質平衡との関係が解明されなければならない。

10) 臨床検査成績

おのおのの症例についての臨床諸検査は血液一般、心機能、肝機能、副腎皮質機能ならびに腎機能について原則として投与前、投与中は 6 周期ごと、および投与終了後に行なつた。また、子宮内膜生検、視力検査ならびに視野・眼底検査についても適時行なつた。

Table 4 Side effects

	Cycles	Percent	Cycle Number				
			1~3	4~6	7~12	13~24	25~
Nausea	54	1.33	42	6	5		1
Vomiting	18	0.44	13	2	2		1
Gastro-intestinal discomforts (Except nausea & vomiting)	0	0					
Breast discomforts	15	0.37	10	4	1		
Lower abdominal pains	16	0.40	10	4	1		1
Lumbago	3	0.07		1	1	1	
Headache	33	0.82	25	4	2	2	
Dizziness	0	0					
Aggravation of psychosomatic complaints	2	0.05	2				
General fatigue	0	0					
Acne	11	0.27	3		1	3	4
Cloasma	0	0					
Lactation change	0	0					
Edema	1	0.02		1			
Weight changes gain	41	1.01	4	11	10	15	1
loss	15	0.37	0	1	4	9	1
Change in amt. discharge	0	0					
Visual disturbance	0	0					
Others	0	0					

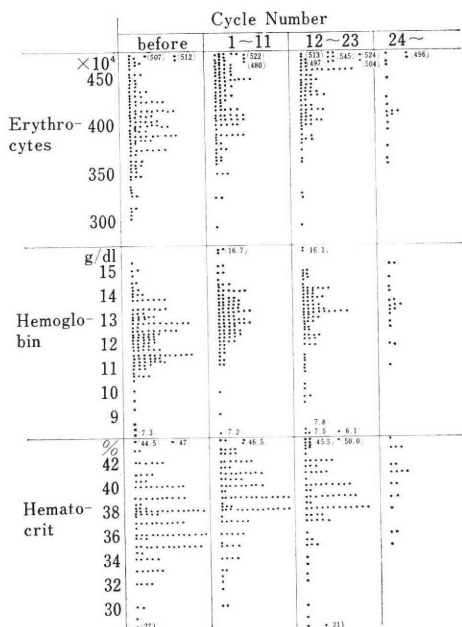


Fig. 5 Blood Examination 1

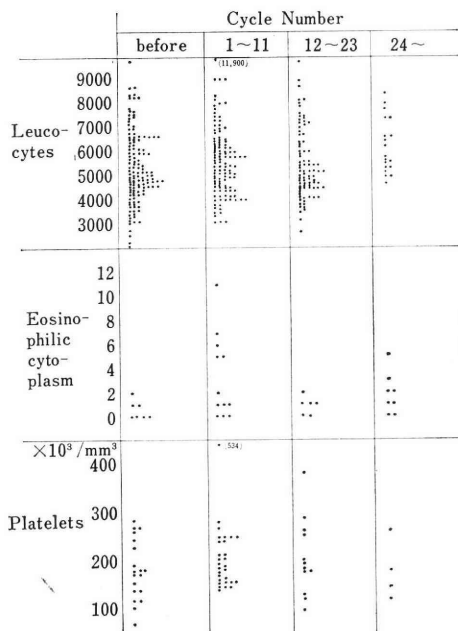


Fig. 6 Blood examination 2

i) 血液一般検査

血液系におよぼす影響については赤血球、赤血球形態、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、血液凝固時間に関して検討を行なった。

Fig. 5~6に示すように赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値のいずれの検査値も投与前のそれらと比較

して、投与中も著しい変化は認められなかった。白血球数も投与前と比較して、同様に本剤によると考えられる著しい変動はみられなかった。

また、薬剤の過敏性の問題と関連して好酸球数が軽度増加する症例があることが報告されている (Larsson-Cohn et al 1965, Cullberg et al 1965)。好酸球数の正常値を0~10%とすると、本剤投与中に好酸球数が異常に増加したのは1例で、10.5%の値を示したが、この症例は投薬を継続しても正常値の範囲にもどつた。

なお、好酸球数以外の白血球分画は投与前と比較して、本剤によると考えられる著しい変動を示すのは認められなかった。

最近、海外において経口避妊剤による静脈血栓症の発症がとりあげられ、経口避妊剤に添加されている estrogen の量が本症発症に関係があると問題にされている。

この実験においては栓球数と血液凝固時間の点から本症発症について検討したが、投薬中は投与前と比較して両者とも著変はみられず、血栓症の発症は1例も認められていない。

ii) 肝機能

合成 steroid である progestogen-estrogen 剤を健康な婦人に対し、しかも長期間投与した場合の肝への影響について種々の検査を行ない、検討を加えた。

検査項目は steroid による潜在性肝障害の発見、肝胆道疾患の鑑別をおもな目標として、血中ならびに尿中 bilirubin 検査、BSP 排泄試験、チモール混濁試験 (T.T.T.)、硫酸亜鉛混濁試験 (Zn T.T.)、血清アルカリホスファターゼ活性測定、血清蛋白量、A/G、血清総コレステロール値、およびアミノ酸転移酵素である Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT)、Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) の血清中の活性度を測定した。

おもな検査成績は Fig. 7~9に示すようである。

BSP 値については45分値が6%以下を正常値とすると、検査施行例は18例中3例に投与中に軽度の排泄障害が認められたが、どれも一過性と考えられ、投与継続中にすでに正常値の範囲内にもどつた。

GOT, GPT 活性値の正常範囲を Reitman-Frenkel 氏法で GOT は50単位以下、GPT は45単位以下とすると、GOT は169例中の15例 (8.9%)、GPT は169例中の24例 (14.2%) に異常上昇が認められた。このうち1例は投薬前の血清 Transaminase 活性値は正常値であつたが、投薬開始第6周期の検査で、GOT, GPT のみが異常に上昇し、GOT は230単位、GPT は310単位を示した。このため投薬を中止し、肝機能について頻回に検査を行なったが、投薬中止後第4週で、とくに治療は

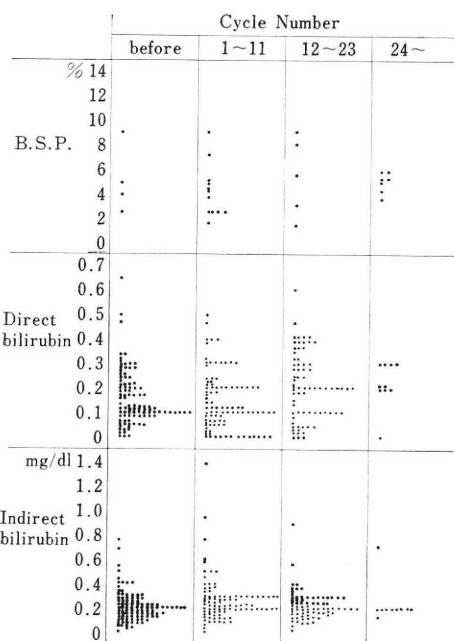


Fig. 7 Liver function test 1

行なわなかったが、ほぼ正常値の範囲にもどった。このほかの血清 Transaminase 異常上昇例は投薬継続中でも正常範囲にかえるものが多く、一過性の異常上昇と思われ、とくに投薬の中止は行なわず、そのまま投薬を継続させた。なお、これらの症例については、頻回に肝機能検査を実施している。

黄疸指数はその正常値を 6 単位以下とすると、77 例中 9 例 (11.7%) に、直接ビリルビン値は 0.3mg/dl 以下、間接ビリルビン値は 0.2~1.0mg/dl を正常値とすると、

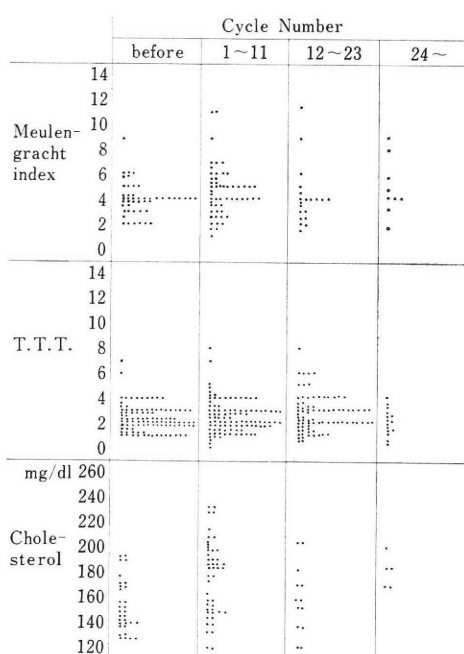


Fig. 9 Liver function test 3

前者は 136 例中 3 例 (2.2%)、後者は 136 例中 1 例 (0.7%) に、T.T.T. では 4 単位以下を正常値とすれば、135 例中 14 例 (10.4%) に投薬中軽度の上昇が認められた。しかし、これらのうちのほとんどの症例はどれも投与中止後はもちろん、投与継続中でも正常値に復帰した。

そのほかの肝機能検査では異常を示した症例は認められなかった。

なお、本剤での黄疸発症例はない。

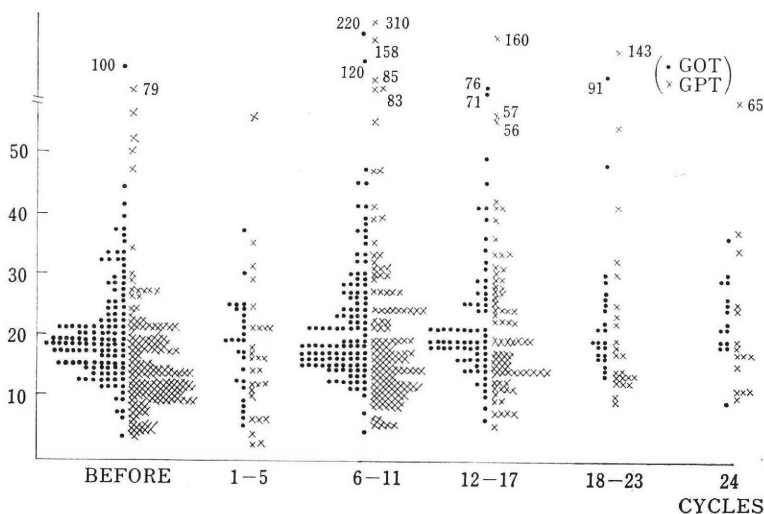


Fig. 8 Liver function test 2

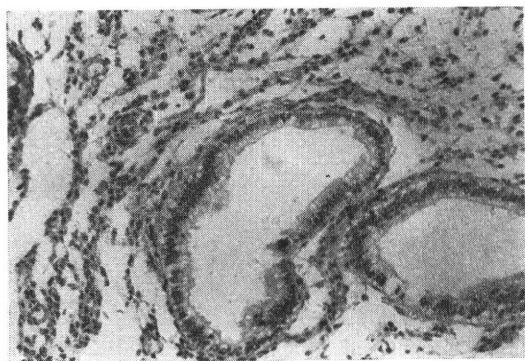


Photo. 1

A thirty-one-year-old patient with normal menstrual cycle, was given 0.5 mg norgestrel+0.05 mg ethinyl estradiol (Eugynon) daily from Day 5 to Day 10 of the menstrual cycle.

Biopsy taken on Day 11 of the menstrual cycle, showed many and large glands with subnuclear vacuoles and a few supranuclear vacuoles in the glandular epithelium and prominent edema in the stroma.

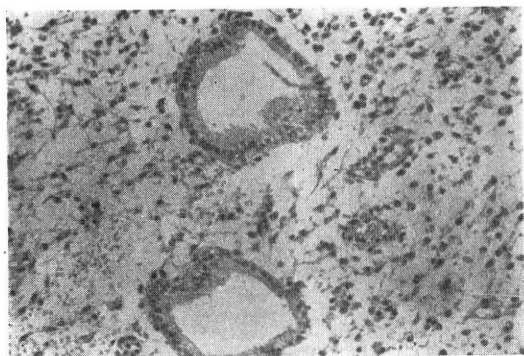


Photo. 2

Eugynon was given daily from Day 5 to Day 11 to the same subject as photo 1. Endometrium biopsied on Day 18 of the same cycle, showed moderate sized glands with a few supranuclear and perinuclear vacuoles and oval nucleus arranged in the glandular epithelium, and most prominent stromal edema.

iii) 腎機能

尿比重, 尿蛋白, 尿糖および尿沈渣について検討したが, とくに本剤の投薬により異常を示したと考えられる症例は認められなかった。

iv) 副腎皮質機能

progesterone の副腎皮質機能におよぼす影響に関しての基礎的な研究はかなり多く, ある種の progesterone では実験動物でその機能低下が認められている (東山 1965, Glenn, et al 1959, Edgren, et al 1959, Holub,

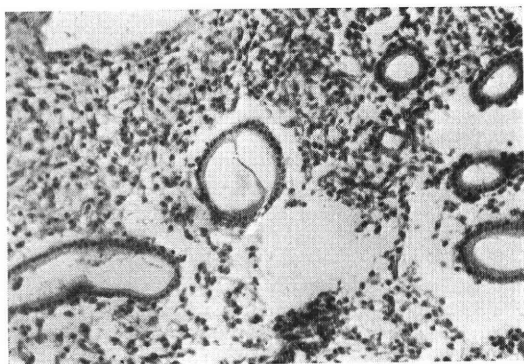


Photo. 3

In the same subject as photo 1. and photo 2, Eugynon was given from Day 5 through Day 26. Biopsy taken on Day 27, showed small glands with round nucleus and stromal edema.

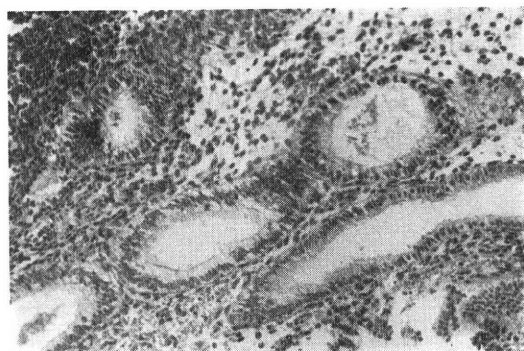


Photo. 4

A twenty-five-year-old patient with normal menstrual cycle, was given Eugynon daily from Day 6 to Day 11 of the menstrual cycle.

Endometrium taken on Day 12 of the menstrual cycle, showed many, large tortuous glands with subnuclear vacuoles and a few supranuclear vacuoles in the glandular epithelium and patchy stromal edema.

et al 1961). ヒトでも一部の progestogen-estrogen 剤で尿中17-Ketosteroid (17-KS), 17-Hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 排泄値の減少が報告されている (Youn, et al 1965, Walser, et al 1964, Besch, et al 1965). また, Layne, et al (1961) の研究によると cortisol 分泌率は norethinodrel, mestranol, あるいは両者の合剤で減少するという。

そこで本剤投与時の副腎皮質機能への影響をみるため, 尿中のホルモン定量として 17-KS, 17-OHCS 排泄値について測定を行なった。

本剤投与中の 17-KS, 17-OHCS 値はいずれも正常値の範囲内にあつた。しかし, 一部の症例では投薬期間中に両排泄値が軽度に変動するのがみられたが, 投与終了

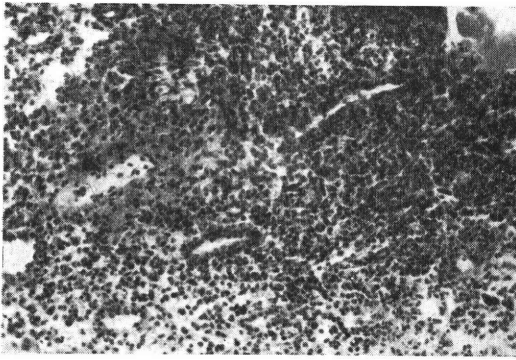


Photo. 5

Eugynon was given daily from Day 6 through Day 19 to the same subjects as photo 4. Biopsy taken on Day 20, showed very sparse glands and prominent round cell infiltration.

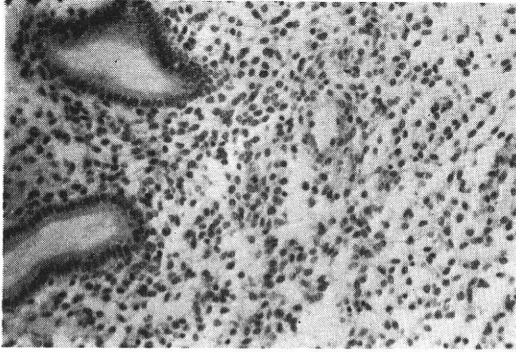


Photo. 6

A twenty-eight-year-old patient with normal menstrual cycle, was given Eugynon daily from Day 6 to Day 12. Endometrium biopsied on Day 13, showed moderate sized glands with oval nucleus in the basis of the glandular epithelium, patchy stromal edema and decidual like cells.

後は投与前の level までもどつた。したがって、このことから本剤により副腎皮質機能が低下するとは考えられない。

v) 心機能

来院時には原則として聴診、打診、脈拍数、不整脈、血圧について検査を行ない、心機能の異常が疑われた症例には心電図による検討を行なつた。

成績は血圧を除いて、全例に異常を認められなかつた。

経口避妊剤の投与中に、時に高血圧を示す症例があることは報告されている。本剤投薬中の血圧に関しては、軽度の上昇傾向にあるものがみられた。そのうち、収縮期圧が 160mmHg 以上と測定された症例は認められな

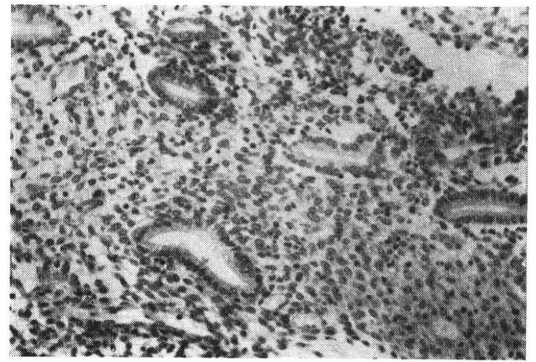


Photo. 7

Eugynon was given daily from Day 6 through Day 16 to the same subject as photo 6. Endometrium taken on Day 17, showed small sized glands with oval nucleus arranged in the glandular epithelium, prominent decidual like cell and round cell infiltration.

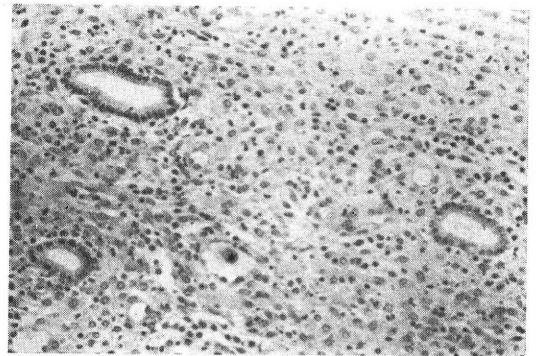


Photo. 8

Eugynon was given daily from Day 6 through Day 23 to the same subject as photo 6. and photo 7.

Endometrium taken on Day 24, showed the same endometrial pattern as photo 7.

かつたが、拡張期圧が 100mmHg 以上を示したのが 4 例みられた。しかし血圧の変動は投薬続行中でもみられ、正常範囲内に下降することもあつた。また、投薬前に血圧が高い症例は投薬継続でより高くなるようであり、この点、高血圧婦人への投薬は好ましくない。

vi) 視力、視野、眼底検査

血液凝固、血栓症の問題と関連して、経口避妊剤投与時の脳血栓による視力、視野の障害が注目されている。本剤によるこれらの障害について、ほとんど全例に検査を行なつたが、異常例は認められなかつた。

11) 子宮内膜への効果

norgestrel-ethinylestradiol の小用量剤を 1 日 1 錠ずつ、月経周期第 5 ~ 6 日から 21 日間連続経口投与し、投

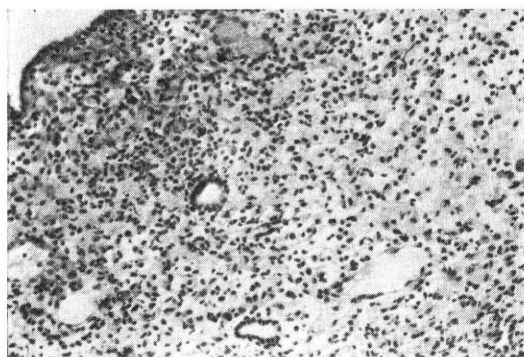


Photo. 9

Eugynon was administered daily from Day 6 through Day 26 to the same subject as photo 6, photo 7, and photo 8. Endometrium biopsied on Day 27, showed inactive glands and stroma suggestive of atrophic endometrial pattern.

与開始後一定の日数において内膜を採取し、組織学的に検索した。

本剤の投薬開始7日後の内膜変化は、腺は大型の腺腔を持ち、腺上皮には核下空胞が認められる。また少数の核上空胞もみられる。腺上皮の核はだ円形を呈し、細胞は円柱状となつている (Phot. 1, Phot. 2)。これに対して間質では浮腫が著明となり (Phot. 1)、あるいは島状に (Phot. 4) 浮腫が出現し、脱落膜様細胞は認められない。この時期の内膜は estrogen 優位の反応を示している。本剤に対し内膜への反応がより強く現われると、Phot. 6 に示すように、投薬開始7日後ですでに腺上皮は核下空胞および核上空胞の時期をすぎ、腺上皮は前者よりも低くなり、間質には浮腫と脱落膜様細胞が軽度ながらみられるようになる。

さらに1週間投薬を続けると腺は一層小型化し、腺上皮には核上空胞および核周囲空胞が出現するようになり、腺上皮の核は円形、またはだ円形を呈し、間質には浮腫が著明に出現してくる (Phot. 2)。しかし、投与開始5日目から破たん出血がおこり、止血した翌日に採取した内膜では、ほとんどが間質成分でしめられ、腺成分はごくわずかで崩壊したものが認められる。間質では著明に円形細胞成分のみが認められる (Photo. 5)。一方、本剤に対しよく反応を示した内膜では、腺は小型の腺腔を持ち、腺上皮は扁平となり、腺上皮の核は基底部に偏在するようになっている。間質には脱落膜様細胞が著明に出現し、軽度の円形細胞浸潤が認められる (Photo. 7, Photo. 8)。

さらに7日間、すなわち投与開始21日後の内膜反応は、腺は小型の腺腔を持ち、腺上皮の核は円形で、扁平

な腺上皮に一列に配列している。間質は円形、あるいはだ円形の細胞からなり、脱落膜細胞は消失して、明らかに萎縮像へと移行していることがうかがえる (Photo. 3, Photo. 9)。

以上のように、norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg の小用量の合剤を周期第5～6日から投与すると、月経周期にともなう内膜の推移が促進され、21日間投与終了の時期には内膜は萎縮像を呈するようになる。

12) 頸管粘液への効果

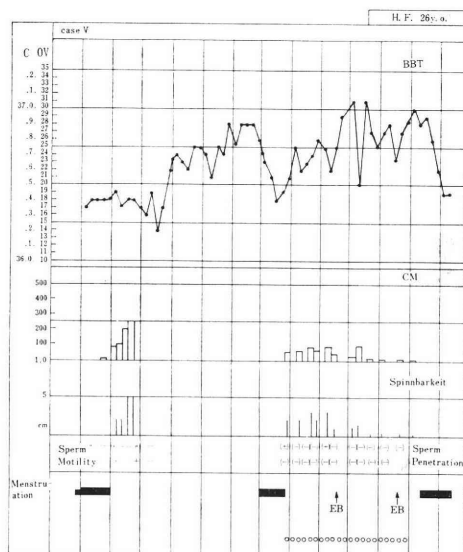


Fig. 10 Effects of Norgestrel-Ethinyl Estradiol on BBT and Cervical Mucus

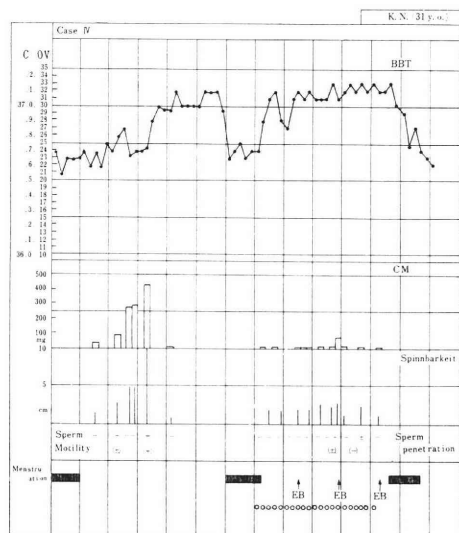


Fig. 11 Effects of Norgestrel-Ethinyl Estradiol on BBT and Cervical Mucus

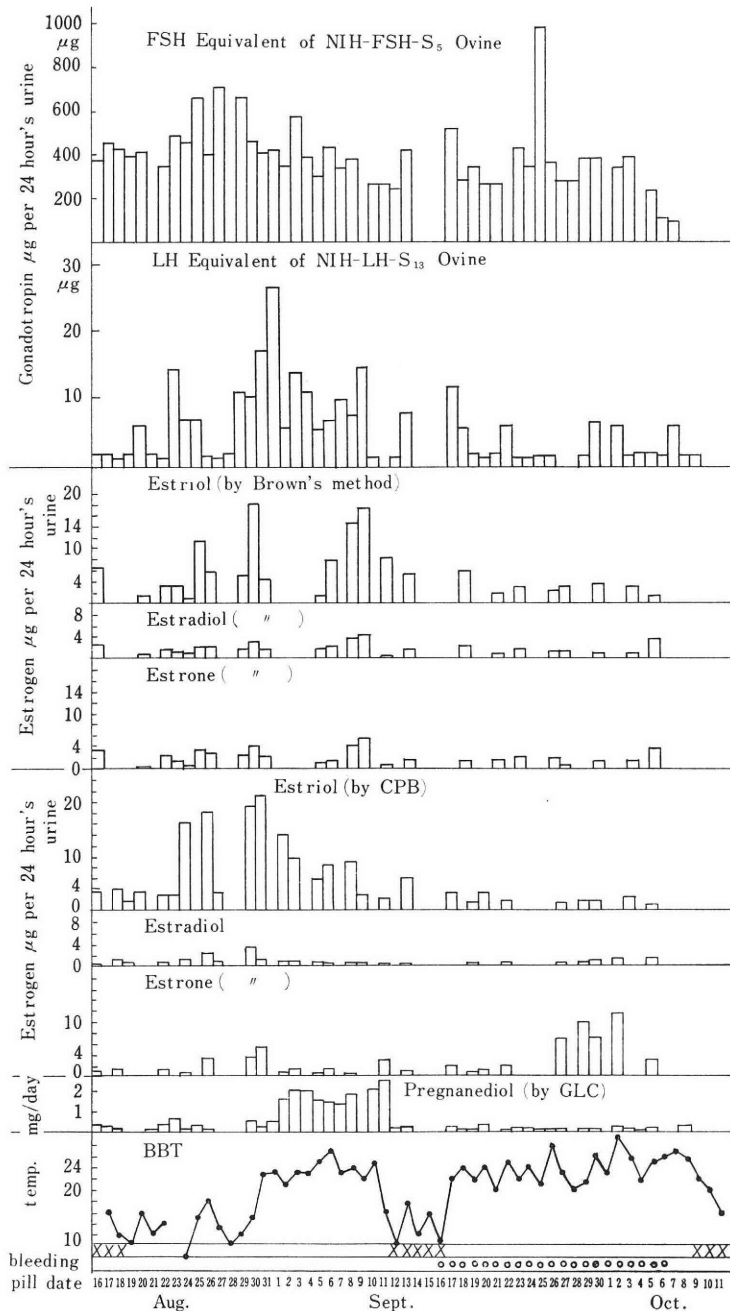


Fig. 12 Case I. Daily Excretion of FSH, LH, Estrogens and Pregnanediol During Control and Treated Cycles.

対照の排卵周期では Fig. 10～11に示すように頸管粘液量は月経後しだいに増量し、排卵直前には 400 mg 以上となり、牽糸性も 10cm 以上を示した。また、排卵前の性交後の検査では多数の精子が認められ、その運動性も良好であった。排卵後は頸管粘液量は減少し、また牽糸性も不良となった。

対照周期に引き続いて、本剤を周期第 5～6 日から投薬すると、頸管粘液量の増量は著しく抑制され、100mg 以上に増量することはなかった。性交後の検査においては、頸管内の精子はみられても 1 視野数個以内であり、運動精子はほとんど認められず、本剤による精子の頸管粘液通過の阻害作用が認められた。

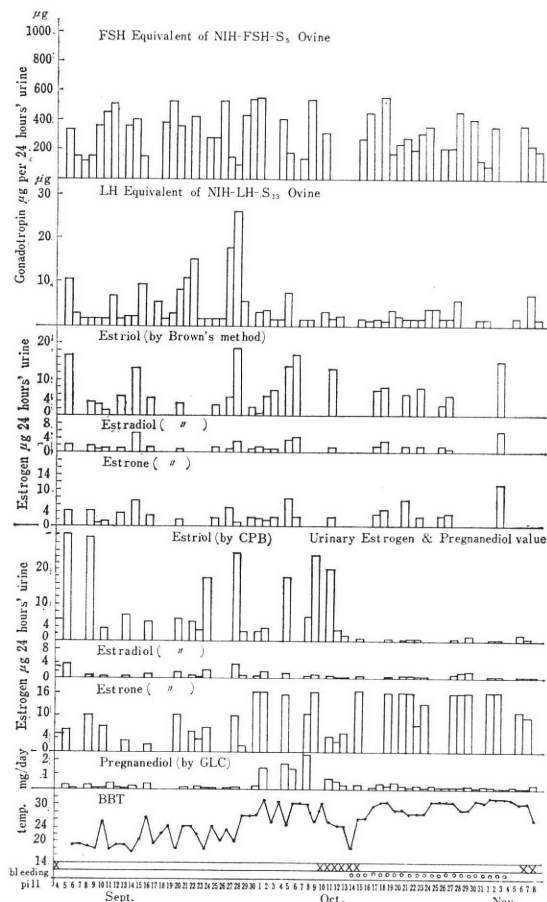


Fig. 13 Case II. Daily Excretion of FSH, LH, Estrogens and Pregnanediol During Control and Treated Cycles.

13) 尿中ホルモン排泄動態

既報(岡田ほか1972)のように、本剤投与中の尿中ホルモン排泄 pattern は正常排卵周期のそれとは大きく変化する(Fig. 12~13)。

まず、尿中 gonadotropin のうち FSH 量は正常排卵周期にみられるようなリズムが投薬周期では認められなくなり、一般に軽度抑制された。しかし投薬周期の中期に FSH の著明な排泄増加がみられる症例もあつた。

尿中 LH 量は投薬期間中には排卵周期にみられる midcycle の peak が消失し、投与開始後の早期、あるいは周期後半に軽度の LH 分泌刺激がみられるが、排卵周期の midcycle peak の LH 量には達しなかつた。すなわち、本剤は下垂体からの FSH, LH 分泌に対し、その pattern を変化させ、また一般に抑制的な効果を示すと考えられる。この下垂体 gonadotropin への作用には、norgestrel の強い antiestrogenic な効果(Edgren ら1968)が働くことが推測された。

投薬中の尿中 estrogen は Brown 法と competitive protein binding (CPB) 法で分画定量を行なつた。投薬中は対照周期にみられる尿中 estrogen の分泌 pattern が消失し、estrogen の分泌は抑制されるようであるが、中には投与中期あるいは後期に分泌刺激がおこる例もあるのではないかとされた。この尿中 estrogen の変動は FSH のそれとよく似た傾向を示した。

pregnanediol 値は排卵周期の後半では 1 mg/day 以上となるが、本剤を投与すると投与全期間を通じて 1 mg/day 以下の低値で経過し、排卵が抑制されることが確かめられた。

本剤による排卵の抑制機序として、FSH の軽度分泌抑制と LH の midcycle peak の消失が考えられる。

V 考 案

norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg からなる小用量の combination pill を、投与第1周期は月経周期第5日から1日1錠、連続21日間投薬し、第2周期以後は休薬期間7日を置いて、消退出血の開始とは無関係に、次周期の投薬を開始する combination 方式によつて経口避妊の臨床治験を行なつた。

本剤の月経周期におよぼす影響は、260例の婦人に、延4,047周期に投与した成績から明かなように、本剤投与中の周期日数の平均は 28.7 ± 0.02 日であり、投与前のその 29.10 ± 0.19 日とほぼ一致した。周期日数は29日をピークとして分布し、その78.9%が28~30日であり、投与前の生理的月経周期と比較して、より規則性を帯びるようになった。したがつて、月経周期が不整な婦人に本剤を投与すると、規則正しい月経周期がえられるという利点がある。一般に本剤に限らず、経口避妊剤のうち combination pill や sequential pill は経口避妊そのものの目的以外に、月経周期異常症、すなわち希発、頻発、過短、過長月経、不整出血に対して、月経周期の正常化という治療目的のためにも臨床上使用することができる。

norgestrel と同じ 19-norsteroid である norethindrone 1.0mg と mestranol 0.05mg の小用量の combination pill も、本剤と同じ投与方式で経口避妊の目的で使用したが(東山ほか、1969)、その周期日数の平均は27.3日となり、同じ21日剤であるが、本剤による方が平均周期日数が1日程度延長した。これは投薬中止後の消退出血発来までの日数が、norgestrel 剤では norethindrone 剤よりも1~2日長くなるためである。norgestrel は構造式上、norethindrone とは C₁₃ のβ位に ethyl 基を持つ点で相違するユニークな progestogen である。この化学構造上のわずかな相違が生体

から本剤の消退を遅らせ、出血開始がおそくなるものと推測される。

消退出血の持続日数は、ほかの 19-norsteroid 系の progestogen と estrogen の合剤の場合と同様に (徳田ほか1968a, 1968b, 東山ほか1970), 投与前の月経持続日数より短縮する傾向があり、また経血量も投与前と比べて減少した。

このように、combination 方式で progestogen-estrogen 合剤を投与すると、子宮内膜には強い萎縮像の所見が現われる (Roland 1965, 徳田ほか1968a, 1968b, 東山ほか1970)。本剤投与時の内膜像も前述のように、投与日数が長くなるほど腺の萎縮が強くなるのが認められた。

Combination pill 投与時に出血日数が短縮し、経血量が減少するのは、子宮内膜が強く萎縮する結果としておこると考えられる。内膜の萎縮をあまり起こさない sequential pill では、出血持続日数や経血量は combination pill ほど強い影響は受けない。

したがって、combination pill である本剤は過多月経の婦人の治療目的にも使用することができると考えられる。

本剤投与中の尿中ホルモン排泄動態に関しては、すでに詳細に報告した (岡田ら1972)。すなわち、尿中 gonadotropin のうち FSH は投与中には正常排卵周期のリズムが乱れ、軽度の抑制が認められた。一方、LH は正常排卵周期にみられる midcycle peak が消失し、投与周期の前半期、または後半期に LH 排泄量の増加が認められ、midcycle peak の level には達しなかつた。尿中 estrogen では estradiol と estriol の変動は FSH のそれとよく似ているが、estrone は投与中でもその抑制がみられず、中には投与中期あるいは後期に分泌刺激がおこる症例もあるのではないかと思われた。なお、尿中 estrone は Brown 法と competitive protein binding 法の両方で、測定した成績に相違する点があり、competitive protein binding 法では estrone 分画に estrone 以外の estrogen 様物質が存在する可能性があることが示唆された。これが合剤に添加されている ethinyl estradiol によるものか、ほかの物質によるものかについてその検討を加えており、これは一部は ethinyl estradiol によるという成績をえている。しかしなお、症例による差もあるように思われる (木津ほか1972)。pregnadiol 値は投与周期では 1 mg/day 以下の低値で経過したこと、本剤によつて排卵抑制がおこることが確かめられた。この排卵の抑制機序は尿中 gonadotropin の推移から、FSH の抑制によるよりは LH の midcycle peak が消失するのが、そのおもな原因であると推

定された。

前述の内膜像の所見から着床阻害があること、さらに頸管粘液の分泌量の抑制がおこること、および精子の頸管粘液貫通性の阻害が認められることもすでに報告した。すなわち、小用量の本剤も combination 方式の pill に共通の避妊作用を持つことを示した。

さて、経口避妊剤の最近の傾向として、副作用の減少と経済的に価格の低下をはかる目的で、1錠中の steroid 含有量を減らした小用量の製剤や、estrogen を添加しないで progestogen 単味の mini pill の使用など、種々の工夫が行なわれている。

初期に用いられた経口避妊剤では、1錠中の steroid 含有量は progestogen 量が 10mg 以上あつたり、estrogen 量が 0.15mg の製剤があつた。しかし、最近では適切な量の estrogen を添加することにより、progestogen の量もしだいに減量され、2 mg 剤、1 mg 剤、さらに本剤のような 0.5mg の progestogen 剤が登場し、また添加 estrogen 量も 0.15mg~0.1mg から本剤のように 0.05mg まで減らした合剤が多くなり、これらの小用量剤を経口避妊の目的で臨床的に使用し、すぐれた効果をあげている。

progestogen の mini pill はこれまでの combination 方式や sequential 方式とは異なり、19-norsteroid や 17-acetoxypregesterone 系の progestogen の微量を、estrogen を添加しないで単独に、性器出血に関係なく連続投与して経口避妊の目的に使用するものである。しかし、われわれが行なつた norethindrone 0.5 mg や ethinodiol diacetate の mini pill の連続投与法による経口避妊の成績では、副作用は少なく、また避妊の目的も十分達せられる。しかし、combination pill のような周期の規則性がなく、不規則な周期日数を示したり、無月経のまま経過するという欠点があり (東山ほか1972)、なお今後種々の改良を行なわねば日常の臨床使用には適さない。

したがって、norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg の合剤は経口避妊剤として、その避妊の目的がほぼ完全に満たされ、副作用も少なく、しかも周期の乱れなどがなく一般に受け入れられやすい最小用量の薬剤として、現在のところかなり満足すべき pill であると考えられる。

VI む す び

norgestrel 0.5mg と ethinyl estradiol 0.05mg からなる小用量の合剤を、避妊希望の健康な婦人 260例に、経口避妊の目的で、combination 方式により延 4,047 周期に投与して、次のような成績がえられた。

- 1) 最長投与周期数は33周期であり、12周期以上の投与症例数は174例、24周期以上のそれは63例である。
- 2) 投薬中1例に妊娠の成立が認められた。したがって、本剤の妊娠率は0.3per 100 Women year である。
- 3) 投与中の周期日数はその78.9%が28~30日であり、周期日数の分布は29日にピークがみられ、平均 28.7 ± 0.02 日であり、投与前の周期日数と比較してより規則性を示した。
- 4) 投与中の周期日数は、同じ19-norsteroid である norethindrone と mestranol の小用量剤とは異なり、投与前のそれと比較して変わらない。
- 5) 消退出血がおこるまでの日数はその89.4%が投与終了後3~6日であり、その分布のピークは4日、平均4.2日であつた。これは小用量の norethindrone-mestranol 剤の場合よりも1~2日延びた。
- 6) 出血持続日数の分布のピークは3日に認められ、その89.0%は3~5日にあり、平均3.7日であつた。したがって、投与前の出血持続日数の平均5.3日と比べて明らかに短縮した。
- 7) 経血量は出血持続日数が短縮するのに一致して、投薬前の量と比べて減少する例が多く73.3%に認められた。一方、投薬前と比較して不変であるものが24.4%、増加する例は1.8%であつた。
- 8) 消退出血が認められないものは19周期、0.5%であつた。
- 9) spotting, 破たん出血は45周期、1.1%に認められ、投与開始3周期までの出現率が高い。
- 10) 投与中の BBT 曲線は高温1相型が最も多く87.3%であり、次いで不定型を示すものが9.4%であつた。しかし、時には低温1相型の BBT 曲線もみられ、9.4%を占めた。また、投薬中に排卵が推定される2相型が35周期、1.8%に認められた。
- 11) 本剤投与中にみられる自覚的副作用は一般にきわめて低い、その中では悪心、嘔吐などの胃腸症状が最も多く、1.8%にみられた。しかもこれは投与開始早期に発生することが多かつた。次いで多いのは体重の変化、とくにその増加であり、投与周期が長くなるほどその頻度が増加した。そのほかの副作用の発現率はきわめて低かつた。
- 12) 投薬中の臨床検査のうち、肝機能については、BSP 試験は、18例中3例(16.7%)に軽度の排泄障害が認められ、GOT は169例中15例(8.9%)、GPT は169例中24例(14.2%)に、黄疸指数は77例中9例(11.7%)、直接ビリルビン値は136例中3例(2.2%)、間接ビリルビン値は136例中1例(0.7%)に、T.T.T. では135例中14例(10.4%)に投薬中に軽度の異常上昇が認めら

れたが、これらのほとんどの症例はどれも、投与中止後はもちろん、投与継続中でも正常の level に復帰した、しかし、このうちの1例は投与前の血清 Transaminase 値が正常値であつたが、投薬開始第6周期に GOT が230単位、GPT が310単位まで上昇したので、投薬を中止した。この症例は投薬中止後第4週で、とくに治療を行わずにはほぼ正常値にもどつた。そのほかの検査でとくに異常を示した症例はみられなかつた。なおまた、現在まで黄疸発症例も認めていない。

13) 血液検査、心機能、副腎皮質機能、腎機能、および視力、視野、眼底検査においては、好酸球数が軽度上昇した1例と、投薬中に血圧上昇を示した4例を除いては、異常を示した症例はなかつた。このことから、高血圧婦人への投薬は好ましくないと考えられる。

14) 投与開始後一定の日数をおいて行なつた子宮内膜生検から、内膜の反応は投薬開始早期から腺上皮細胞に核下、核上空胞が出現し、終了時には萎縮像を示すようになり、正常周期の日付診よりも促進された。

15) 頸管粘液に対しては、本剤により粘液の分泌が抑制され、100mg 以上には増量しない。また投薬期間中は精子の通過性も強く抑えられた。

16) 投薬期間中の尿中ホルモン排泄動態に関しては、a) gonadotropin のうち FSH は正常排卵周期の分泌 pattern が消失し、一般に軽度抑制された。しかし、投与周期の中期に FSH の著明な分泌増加がみられることもあつた。

LH は正常排卵周期に認められる midcycle peak が消失し、投薬開始早期あるいは終了時期ごろに軽度の LH 分泌刺激がみられるが、排卵周期の midcycle peak の LH 量には達しなかつた。

本剤の下垂体 gonadotropin への作用には、norgestrel の強い anti-estrogenic な効果が働くことが推測される。

b) Brown 法、PCB 法の両方で測定した投薬中の尿中 estrogens は、対照周期の分泌 pattern が消失し、estrogen の分泌は抑制されるようであるが、中には投与中期あるいは後期に分泌刺激がおこる症例もあるのではないかと思われた。

c) pregnanediol 値は排卵周期の後半では1mg/day 以上となるが、本剤を投与すると投与全期間を通じて1mg/day 以下の低値で経過し、排卵の抑制が確かめられた。

本剤の排卵抑制機序として FSH の軽度分泌抑制と LH の midcycle peak の消失が考えられる。

本論文の要旨は第46回近畿産科婦人科学会総会(大阪1972)、第17回日本不妊学会総会(高知1972)、および昭

和47年度日本産科婦人科学会臨床大会(大阪)でのべた。

主要文献

- 1) 岡田弘二ほか, 1972: 産婦進歩, 24, 384
- 2) 木津収二ほか, 1972: 第17回日本不妊学会総会.
- 3) 徳田源市, 1964: 第16回日本産科婦人科学会総会. 特別講演要旨.
- 4) 徳田源市ほか, 1968 a: 日不妊会誌, 13: 87.
- 5) 徳田源市ほか, 1968b: 日不妊会誌, 13: 352.
- 6) 徳田源市ほか, 1968c: 産婦進歩, 20: 391.
- 7) 徳田源市ほか, 1969: 日不妊会誌, 14: 180.
- 8) 東山秀声, 1965: 産婦進歩, 17: 279.
- 9) 東山秀声ほか, 1970: 日不妊会誌, 15: 320.
- 10) 東山秀声ほか, 1972: 産婦進歩に投稿中.
- 11) Besch, P. K. et al, 1965: Metabolism, 14: 387.
- 12) Cullberg, G. et al, 1965: Brit. Med. J., 1: 695.
- 13) Edgren, R. A. et al, 1959: Endocrinology, 65: 265.
- 14) Edgren, R. A. et al, 1968: J. Reprod. Fert. Suppl., 5: 13.
- 15) Glenn, E. M. et al, 1959: Metabolism, 8: 265.
- 16) Holub, D. A. et al, 1961: Endocrinology, 68: 173.
- 17) Larsson-Cohn, U. et al, 1965: JAMA., 193: 422.
- 18) Layne, D. S. et al, 1961: J. Clin. Endocr., 21: 107.
- 19) Roland, M., 1965: Progestagen Therapy, 24-39, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA.
- 20) Young, C. C. et al, 1965: Pacific Med. Surg., 73: 35.
- 21) Walser, H. C. et al, 1964: Int. J. Fertil., 9: 189.

Clinical studies on the low-dosage norgestrel-ethinyl estradiol com- bination as a long term oral contraception

Shusei Higashiyama, Tadashi Obata,
Shuji Kizu, Yoshio Nakano, Taketeru Iwasaki,
Yutaka Okamura, Yukihiro Shigenaga,
Hironobu Sakamoto, Tohru Ooishi
and Hiroji Okada

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

This report concerns to the data on the cyclic use of Eugynon as an oral contraceptives in 260 healthy women for a total of 4,047 cycles. Eugynon is a mixture pill of 0.5 mg D.L.-13-ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-ene-3-one (norgestrel) and 0.05 mg 17 α -ethinyl estradiol.

In the first treated cycle, the pill was administered 1 tablet daily for 21 days, beginning

from the 5th day of the cycle. After waiting 7 days the 21-day course was started again on the same day of the week, regardless of whether menstruation had occurred in the interim or was still in progress. This schedule of administration was repeated for each of the cycles.

There has been a single unexpected pregnancy in this study. Subsequently, pregnancy rate of 0.3 per 100 women year for the total use was obtained. The pregnancy in this study was not due to patient error. The cycle length in the treated cycle was markedly stabilized as compared with that in the untreated cycle, and 78.9% of all cycles were 28 to 30 days long. An average cycle length was 28.7 ± 0.02 day with the treatment. Withdrawal bleeding occurred 3 to 6 days after the last administration in 84.9% of the treated cycles. Duration and quantity of menstrual flow underwent a definite diminution compared with those of untreated cycles. In 89.0% of all cycles, withdrawal bleeding was of 3 to 5 days duration. Spotting and breakthrough bleeding occurred in a total of 45 cycles (1.1% of all cycles). Amenorrhea was observed in 0.5% of 4,047 treated cycles.

Side effects usually encountered with drugs of this type, were nausea and vomiting, and they were the most troublesome. Nausea and vomiting under the treatment of this pill occurred in 1.77% of all cycles, and greater in the early 3 cycles, but gradually decreased with the continuance. Other side effects observed were weight change, especially its gain, headache and lumbal pain, but latter two occurred infrequently. Weight gain was observed in 1.01% of all cycles.

Liver function tests were carried out at regular intervals. Abnormal values were observed in following examinations; BSP in 16.7%, GOT in 8.9%, GPT in 14.2%, Meulengrachts index in 11.7%, direct bilirubin in 2.2%, indirect bilirubin in 0.7%, TTT in 10.4%. The incidence of the abnormality returned to normal during or after the discontinuance of the medication. In this study, there occurred hypertension in 4 cases. Jaundice and thrombophlebitis were not observed.

Endometrial biopsy was taken at intervals of 7 days after the administration of the pill. It showed regression of the glands, and appearance of edema and decidua like transformation in the stroma. Thus the picture of the endometrium was quite different from that of normal menstrual cycle. The predominant effects of this pill on gonadotropin excretion in urine appeared to be the inhibition of elevated LH levels in mid cycle, and little effects on FSH excretion was observed with this oral contraceptive.

不妊婦人の子宮内膜についての病理組織学的検討

Pathohistological Study on the Endometrium of the Infertile Women

久留米大学医学部産婦人科学教室 (主任：加藤俊教授)

加 藤 俊 安 部 宏 松 尾 雅 治

Toshi KATO Hiroshi ABE Masaharu MATSUO

下 村 宏 崎 浜 秀 英

Hiroshi SHIMOMURA Shuei SAKIHAMA

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

(Dir. Prof. T. Kato)

近年不妊症の問題は産婦人科領域に於いて益々重要な位置を占め、その原因追求に各方面からの研究が為されているが子宮内膜の形態学的変化より追求しようとする試みは未だ充分とは云い難い。われわれは昭和44年4月より昭和47年3月までの3年間に久留米大学産婦人科教室不妊外来を訪れた不妊主訴患者の分泌期後期の子宮内膜を採取し検討を加え次の如く結果を得た。①不妊婦人の66.6%の子宮内膜組織像は正常周期像を呈していた。②病的子宮内膜は7%で従来より問題視されていた結核性内膜炎は0.7%であつた。③器質的变化の種類及び頻度は性器發育不全が37.9%と高頻度で次に炎症性疾患の21.7%であつた。④器質的变化の種類と原発、続発不妊別頻度は炎症性疾患を除く全てに原発不妊が高頻度で、性器發育不全に著差を示した。⑤臨床的に性器發育不全には搔爬時期に該当しない内膜像が51.2%と高率だつた。⑥全症例の妊娠成功率は18.8%で原発不妊21.8%、続発不妊では11.6%であつた。

I. 緒 言

近年、不妊症の問題は産婦人科領域に於いて益々重要な位置を占めており、その原因追求のため各方面からの研究がなされているが、子宮内膜の形態学的変化より追求しようとする試みは未だ充分とは云い難い様にも思われる。

不妊症と子宮内膜との関係については Mitchel, Foss, 河合、池沢等多くの人々によつて報告されているが、この子宮内膜ことにその機能層は周期的に極めて著しい形態学的変化を示す。これは受精卵着床を目的とした変化であり、受精卵着床の成立の為には妊卵自体が適当に分化していなければならないと同時に、その栄養基地とも云うべき子宮内膜もそれに相応した形態と機能を有する事が必要である。又卵巢機能の Target organ である子宮内膜の組織学的検索は、卵巢機能の推測及び不妊の診断・治療に重要な手がかりとなるのみならず、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。

かかる観点よりわれわれは久留米大学産婦人科教室不

妊外来を訪れる不妊主訴患者には、子宮内膜組織検査を routine に行つているが、過去3年間の不妊主訴患者の内膜組織を検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 検索材料ならびに方法

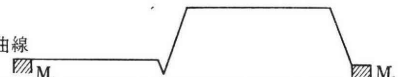
検索材料は昭和44年4月より47年3月までの3年間に当科不妊外来を訪れた不妊主訴患者のうち、子宮内膜採取日が明確で且つ分泌期後期の内膜を採取したものを対象とした。1乃至2周期以上基礎体温測定後、分泌期後期と目される月経前3～4日目に curette で主として全面搔爬を行い、採取した搔爬組織片は10%ホルマリン溶液で固定し、主として Haematoxylin Eosin 重染色を行い、必要に応じて特殊染色をも併施した。

III. 検索成績ならびに考察

1) 先ず当教室に於ける不妊外来の検査の概略を述べると以下の通りである。即ち新患で不妊主訴の患者は不妊外来へ回され、以下の順序で検査を実施する。

○a) 基礎体温の記入指導：1～2周期

基礎体温曲線



	卵 胞 期	排 卵 期	黄 体 期	月 経 期
内 診	○	○	○	
H S G 通気, 通水	○			
B B T	○	○	○	○
Hühner test		○		
細菌検査	○	○	○	○
CM検査		○		
子宮内膜 試験搔爬			○	○
結核菌培養				○

図 1

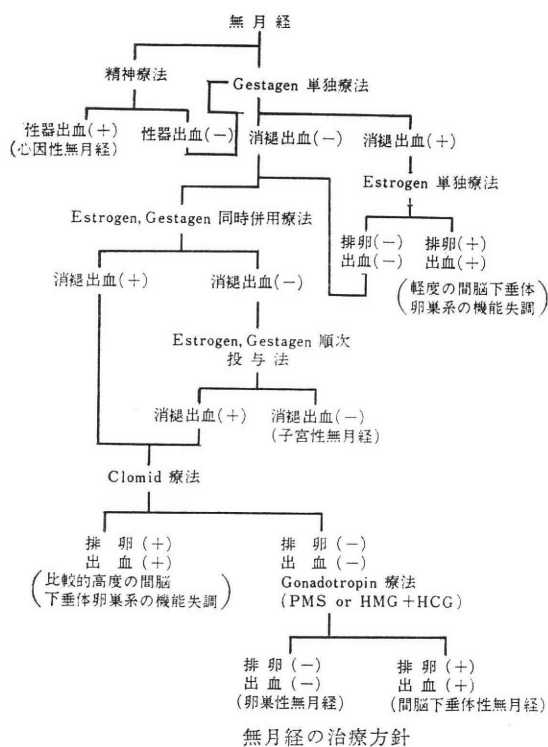


図 2

- b) 子宮卵管造影：基礎体温を測定しながら時期をみて月経終了後5日以内に施行する。その結果閉鎖していないまでも通過性不良の場合は、毎周期月経終了後2日目より通気，通水を施行する。
- c) 子宮内膜試験搔爬：月経直前に原則として全面搔爬，場合によってはいわゆる一掻き搔爬を子宮底に近い内膜より採取する。
- d) 頸管粘液検査
- e) Huhner test および Miller Kurzrock test

- f) 月経血培養
- g) ホルモン定量
- h) 腔スミア係数
- i) Gynecography, Culdoscopy, Laparoscopy.
- j) 間脳機能検査
- k) 甲状腺機能検査
- l) 自律神経検査
- m) 性染色体検査
- n) 精液検査
- (○印は routine に行っている.)

以上の事項をまとめたのが図1である。これらの各検査から不妊因子がある程度発見でき、それに対する治療方針を決定している。

2) さて前述した方法でわれわれが採取し得た 144例の子宮内膜の組織学的診断別頻度は表1の如くであるが、基礎体温曲線上分泌期後期であるため、分泌期内膜が全体の66.6%を占めるのは当然であるが、そのうち黄体機能不全と診断したものが 6.9%含まれている。黄体機能不全による内膜の異常分泌期像については、1945年 Hamblen が Progestin 反応の不完全な内膜の存在を報告したのが初めて、その後1945年から1956年にかけて Hughes, Lloyd, Llusia, Gilliam, Glass 等によつて、いわゆる機能性不妊の一病型として、黄体機能不全による妊卵の着床障害が明らかにされて不妊の原因としての

表 1 内膜組織診断別頻度

内 膜 組 織 診 断	例 数	百分率(%)
月 経 期 内 膜	9	6.2
再 生 期 内 膜	3	2.1
増 殖 期 内 膜	20	13.9
分 泌 期 内 膜	96	66.6
(黄体機能不全)	(10)	(6.9)
無 機 能 内 膜	2	1.4
内 膜 ポ リ ー プ	3	2.1
内 膜 肥 厚 症	2	1.4
子 宮 内 膜 炎	2	1.4
結 核 性 内 膜 炎	1	0.7
流 産 遺 残 物	1	0.7
そ の 他	5	3.5
計	144	100

意義が重要視されるに至っている。われわれの検索は Noyes, Hertig 等が発表した日付け診ではなく、治療前の不妊因子究明の為の一検査として行つた分泌期後期の子宮内膜を形態学的に診断したものである事は前述した通りである。

次いで増殖期内膜の頻度が高い。この点については正常性周期を持つ成熟婦人がその分泌期と目される時期の内膜掻爬片に於いて、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性月経周期を疑わしむるものである。病的内膜は内膜ポリープ3例、内膜肥厚症2例、内膜炎2例、結核性内膜炎1例の8例で全体の約7%に過ぎなかつた。なかでも結核性内膜炎は以前から重要な不妊因子の一つとされていたが、われわれの検索例では144例中わずかに1例0.7%に過ぎず、樋口の17.9%、品川の12.6%、篠田・武村の13.8%、渡辺の14%等諸家の報告に比し極めて低率であるが、これは最近の目覚しい化学療法殊に抗生物質療法の進歩が結核死亡率を著減せしめ、従つてそれと共に結核性疾患本症をも減少せしめたものと思われる。

3) 臨床的に認め得た器質的变化の種類とその頻度及び内膜組織像との関係については表2の如くで、144例中検索不十分な29例を除く115例について検討を加えると、炎症性疾患及び腫瘍を除く器質的变化の全てに於いて原発不妊は続発不妊に比し高頻度を示し、就中性器發育不全に極めて著しい差異を示し、諸家の報告と略々一致している。臨床的に性器發育不全と診断された43例についてみると、その頻度は115例中43例37.9%と高率を示し、その子宮内膜を詳細に検討すると掻爬時期に該当しない組織像を呈するもの即ち、再生期内膜1例、増殖期内膜19例、無機能内膜2例で51.2%と、半数以上を占めている。又子宮發育不全はしばしば卵管の發育障害をも合併するが、これが受胎を障害する機転の一つは卵管の異常屈曲と云われ、卵管の正常の發育過程をたどら

ぬため強い屈曲が残存し、狭窄、閉鎖を伴うものである。更に掻爬時期に該当する分泌期像を呈する20例中8例(40%)に黄体機能不全像を認め、子宮發育不全と卵巣機能低下との相関々係ひいては性器發育不全と不妊との相関々係が容易に推察される。

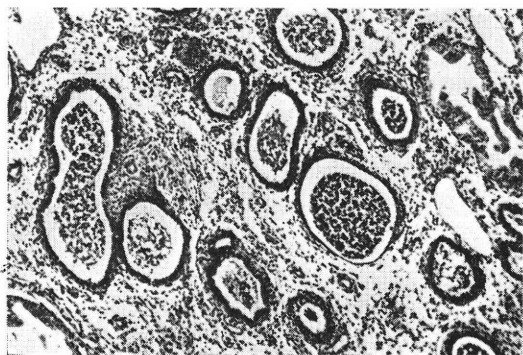
一方病的子宮内膜の10例中9例が臨床的に認め得た器質的疾患と合併しており、病的内膜と性器發育不全との関係は病的内膜10例中4例が性器發育不全に合併している。即ち無機能内膜2例、内膜ポリープ1例、内膜肥厚症1例であるが、無機能内膜2例全てが性器發育不全例に出現しているのは卵巣機能低下との関係上当然の事と云えよう。これらの事から不妊症は必ずしも単一の因子

表3 内膜組織診断別妊娠成功例

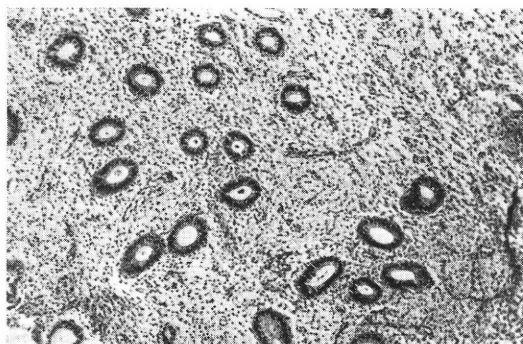
内 膜 組 織 診 断	例 数	妊娠成功例
月 経 期 内 膜	9	2
再 生 期 内 膜	3	1
増 殖 期 内 膜	20	0
分 泌 期 内 膜	96	20
(黄体機能不全)	(10)	(0)
無 機 能 内 膜	2	2
内 膜 ポ リ ー プ	3	1
内 膜 肥 厚 症	2	0
子 宮 内 膜 炎	2	0
結 核 性 内 膜 炎	1	0
流 産 残 遺 物	1	1
そ の 他	5	0
計	144	27

表2 器質的变化の種類と頻度および内膜組織像

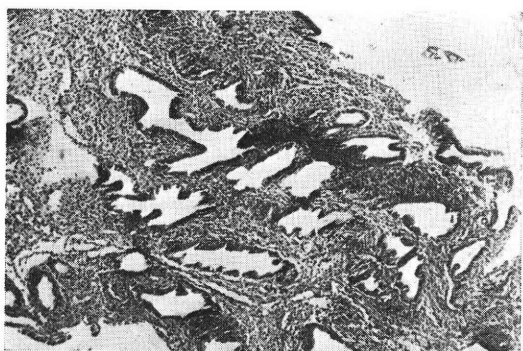
器質的变化の種類		再生期 内 膜	増殖期 内 膜	分泌期 内 膜	黄体機 能不全	無機能 内 膜	内膜炎	内膜ポ リープ	内 膜 肥厚症	結核性 内膜炎
炎 症 性 疾 患	原 発	0	0	11	0	0	0	0	0	1
	続 発	1	1	8	1	0	2	1	0	0
性 器 發 育 不 全	原 発	1	16	10	6	2	0	0	0	0
	続 発	0	3	1	2	0	0	1	1	0
子宮位置形態異常	原 発	0	0	4	0	0	0	0	0	0
	続 発	0	0	3	0	0	0	0	1	0
腫 瘍	原 発	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	続 発	0	0	2	0	0	0	0	0	0
臨床的に異常を認めないもの	原 発	0	0	18	0	0	0	0	0	0
	続 発	0	0	10	0	0	0	1	0	0
男 性 因 子	原 発	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	続 発	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計		2	20	77	9	2	2	3	2	1



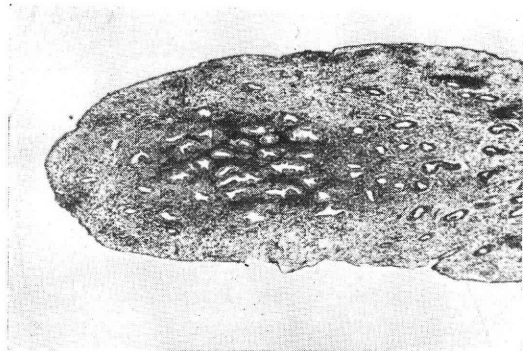
(写真1) 分泌期内膜
原発不妊, 不妊期間2年,
性周期24日目の子宮内膜



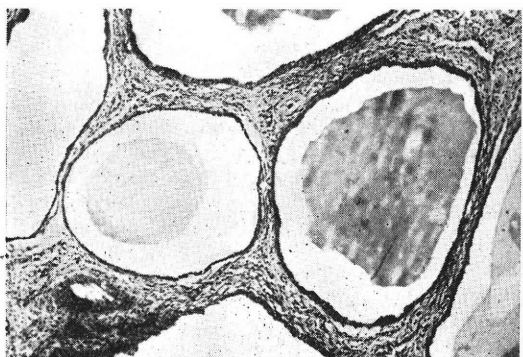
(写真2) 無排卵性月経周期
原発不妊, 不妊期間6年
性周期29日目の内膜



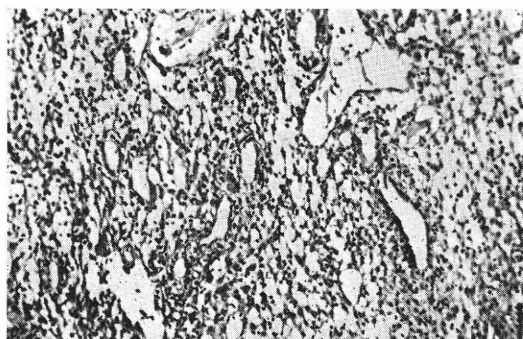
(写真3) 無機能内膜
34歳, 原発不妊, 不妊期間11年
性周期27日目の内膜
この症例はゴナドトロピン療法にて妊娠に成功した



(写真4) 内膜ポリープ
30歳続発不妊, 不妊期間7年
性周期30日目の内膜
2回にわたる子宮内膜全面搔爬により妊娠に成
功した症例



(写真5) 内膜肥厚症
30歳原発不妊, 不妊期間8年
性周期38日目



(写真6) 子宮内膜炎
27歳続発不妊, 不妊期間3年
性周期30日目
定型的ではないが, 炎症性細胞浸潤が見られ腺
の機能低下所見が認められる



(写真7) 結核性内膜炎

26歳, 原発不妊, 不妊期間3年, 性周期27日目
結核結節の周辺には円形細胞浸潤が著明, Epithelioid 変性も認められ, この部の内膜腺の機能低下が認められる

によるものではなく, むしろ幾つかの因子によつて惹起されるものと考えられる. 又 115例中10例にその原因が男性因子に起因しているのも注目すべきである.

4) 全症例の各種治療後の妊娠成功例について検討を加えると, その成功率は18.8%で原発不妊, 続発不妊例にみると原発不妊は 101例中成功22例で21.8%, 続発不妊例は43例中5例11.6%であつた.

一方妊娠成功例と内膜組織所見との関係は表3に示す如くで, 当然の事ならば内膜採取時期に相応した分泌期像及び月経期内膜像を示す例に妊娠例が多く, その成功率は 105例中22例20.9%とかなりの高率を示している. 注目すべきはわれわれが無機能内膜と診断した2例に治療を施し, 夫々妊娠に成功している事である. 一方病的内膜像を呈した症例の妊娠成功例は, 内膜ポリープの1例のみでその妊娠成功率は極めて低い.

この事から内膜の機能的変化を呈する症例に妊娠成功率が高く, 器質的变化を呈する症例の妊娠は極めて困難であるといえよう.

以上の事から不妊主訴患者の分泌期後期の子宮内膜の組織学的検索を加える事により, 機能的変化によるための不妊か或は器質的变化によるための不妊かを鑑別する事は, 以後の不妊治療に際し重要な鍵になるものと考え, 積極的にそれを施行するに値する検査及び治療法であると確信する.

IV. まとめ

不妊の Routine 検査の一つとして昭和44年4月から47年3月までの3年間に採取した144例の分泌期後期の子宮内膜を組織学的に検討を加え次の如き結果を得た.

1. 不妊婦人の66.6%の子宮内膜組織像は正常周期像を呈していた.

2. 病的子宮内膜像を呈したものは全体の7%で, 中でも従来より淋疾に次ぐ重要な不妊原因とされていた結核性内膜炎はわずか0.7%に過ぎなかつた.

3. 器質的变化の種類及び頻度は, 性器發育不全が37.9%と高頻度を示し, 次いで炎症性疾患の21.7%であつた.

4. 器質的变化の種類と原発・続発不妊別頻度は炎症性疾患を除く全てに原発不妊が高頻度を示し, 性器發育不全に於いてその差異は著明であつた.

5. 臨床的に性器發育不全と診断されたもののうち掻爬時期に該当しない子宮内膜像を呈したものは51.2%の高率を示した.

6. 全症例の妊娠成功率は18.8%で, 原発不妊例は21.8%, 続発不妊例では11.6%であつた.

(本稿の要旨は昭和47年10月第17回日本不妊学会総会並びに第72回九州不妊学会に於いて講演した.)

文 献

- 1) Hitschmann Alder: Mntochr. f. Geb. Gyn. vol 27, 1908.
- 2) R. Schröder: Arch. f. Gyn. 104, 27, 1912.
- 3) Hughes, E. C. & Syracuse, N. Y.: Am. J. Obst. & Gyn. 49, 10, 1945.
- 4) Vaux, Rakoff: Am. J. Obst. & Gyn. 50: 353, 1945.
- 5) Hughes, Van Ness, Lloyd: Am. J. Obst. & Gyn. 59: 1292, 1950.
- 6) Grant, A.: Fert. Steril. 4, 327, 1953.
- 7) Noyes, R. W., A. T. Hertig & J. Rock: Fert. & Steril. 11: 3, 1950.
- 8) 水谷佐: 日産婦誌, 7: 1327, 1955.
- 9) 貴家寛而: 日産婦誌, 8: 495, 1956.
- 10) 渡辺久雄: 産婦の世界, 10: 198, 1958.
- 11) 樋口一成他: 日不妊会誌, 2: 3, 1957.
- 12) 河合信秀他: 臨産婦, 12: 675, 1958.
- 13) 品川信良他: 日不妊会誌, 5: 59, 1960.
- 14) 渡辺久雄: ホと臨床, 8: 41, 1960.
- 15) 渡辺行正他: 産婦の実際, 13: 308, 1964.
- 16) 岡村泰他: 日不妊会誌, 12: 22, 1967.
- 17) 池沢紀郎: 日不妊会誌, 7: 49, 1962.

Pathohistological study on the endometrium of the infertile women

**Toshi Kato, Hiroshi Abe, Masaharu Matsuo,
Hiroshi Shimomura and Shuei Sakihama**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kurume University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kato.)

The problem of sterility has recently occupied a fairly important position in the field of obstetrics and gynecology, and hence the causes of the sterility have been investigated from the various viewpoints. It is well-known fact that though the uterine endometrium, particularly its functional layer, demonstrates extremely considerable periodic morphological changes this is purposefully favorable for implantation of the fertilized ovum.

On the other hand, histological exploration of the endometrium is markedly significant not only in determining ovarian functions, diagnosing sterility or treating it but in clarifying the factor for specific sterility probably produced by impaired implantation of the fertilized ovum.

For such purpose, the present authors have routinely performed the histological examinations of the endometrium of the patients who visited the sterility division of our department, their chief complaint being sterility. This paper deals with the results of the examinations of the endometrial samples which have been, during the past three years, collected from the patients with a chief complaint of sterility. The results may be clinically significant.

The subjects of examination were chosen from the sterile women, who visited the sterility division of the department of obstetrics and gynecology of the Kurume University hospital during the period of three years from April in 1969 to March in 1972. Experimental subjects were actually selected under more precise condition; namely, the date of collection of the endometrium was evident and the collection was definitely made in the later stage of the secretory phase of the

endometrium. Tissue blocks taken by curetting were chiefly double-stained with hematoxylin and eosin.

It was natural from our performance that the endometrium in the secretory stage was experimentally observed in the rate of 66.6% of the total number examined because the time of taking the endometrial portions was in the later stage of the secretory stadium of the patients in our observations. Among them, 6.9% were diagnosed as dysfunction of the corpus luteum. The rate of the cases which showed proliferative endometrial pictures was relatively high even in the women who probably had normal menstrual cycles. This fact suggested that the endometrium in some women, which was supposedly taken out probably in the later stage of the secretory stadium by curetting, did not always demonstrate evident histological findings indicating the secretory stage of the endometrium. These phenomena were conspicuous in the cases doubtful for either the endometrium without any function or menstruation without ovulation.

The pathologic endometrium was noticed in such a low rate as 5.6% (8 cases); in detail, endometrial polypus was in 2.1% (3 cases), endometrial hyperplasia was in 1.4% (2), endometritis was in 1.4% (2) and tuberculous endometritis was 0.7% (1).

In the next place, the kind and frequency of occurrence of the clinically recognizable organic change were correlatively investigated with the histological findings of the endometrium. When inflammatory changes were excluded, organic changes of the endometrium were seen in higher ratio in the cases of primary sterility than in the cases of secondary one. This discrepancy was very considerable in the cases of genital hypoplasia. It should be noticed that ten of all cases of sterility are supposed to result from the male side.

The rate of success of pregnancy following various kinds of treatments was 18.8% of all cases. In other words, the ratio of the success in the cases of primary sterility was 22 of 101 cases (21.8%) whereas the ratio in the cases of secondary sterility was 5 of 43 cases (11.6%).

Y-chromatin を指標とする比重勾配法によるヒト 精子の分画分離に関する研究

Studies on the Fractional Separation of Human Spermatozoa by
Density Gradients on the Basis of Identifying Y-chromatin

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 野嶽幸雄教授)

宮 本 弘 毅

Hirotake MIYAMOTO

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

(Dir. Prof. Y. Notake)

精子の雌雄分離については、30年来牛、兎等を対象に電気泳動法・沈降法を応用し、種々試みられて来たが、みるべき成績は得られていない。本論文は、最近開発された蛍光染色法による Y-chromatin 観察法により、比重勾配を基に分画採取された人精子の性染色体構成上の分布を検討した。即ち、人射精液の精子部と同比重の80% angio-conray を直径6 mm、高さ20cm の Column の中に充填し、0~2°C に静置すると、適当な比重勾配が得られる事を知つたので、detergent treatment した精子を上記溶媒中に均等浮遊状として静置し、24時間後に低比重部より高比重部へと、順次8分画に分画採取し、各分画内の精子を蛍光染色し、Y-chromatin の出現頻度を吟味した。成績は無処置対照精子約2000に於いて、Y-chromatin の出現頻度が45.6±6.0%であるのに対し、第2分画では65.8±5.6%、第6分画では30.6±6.2%で有意差を認めた。

伴性遺伝疾患の予防の為の基礎実験の一つとして意義のあるものと思われる。

緒 言

哺乳類の子孫の性決定に際し、精子の有する性染色体が演ずる決定的役割が解明して以来、胎児性別を人為的に調節・制御しようとする試みが種々行われて来た。古くは Stevens & Wilson(1905)の報告があるが、爾来、生殖細胞の加齢現象・季節的変動・動物の種別の差異・母体への薬剤投与・精子の化学的親和性等を利用し、sex control に関する多くの実験が試みられて来た。しかし、今世紀後半頃より、この種の試みにおいては、精子の物理的性状(表面電荷及び沈降速度)に基盤を置く実験系がその主流となつた。

一方、近年人精子を蛍光染色し、含有される Y-chromosome を識別する技術が開発された。

今回、著者は、Column の中に適当な比重勾配を形成し、それに人射精液を浮遊せしめ、分画後採取し、各分画内精子に関し蛍光染色法により、性染色体構成を吟味し、人精子を分離する事を意図し、本研究を行った。

実験方法

1. 実験材料

慶応病院家族計画相談所にて、4日以上禁欲させた後、用手法にて直接広口びんに自己採取した射精液を材料として使用した。但し実験の性質上、精液中の精子濃度及び被検精子数の画一性が要求されるので、次の様な条件を満たす精液に限り実験材料に供した。即ち、採取後30分時、精液量2.5ml 以上、精子濃度 $(6.0 \pm 0.5) \times 10^7/\text{ml}$ 、運動率60%以上の条件を充足する精液から、2.0 ml を使用した。

2. 精子の分画採取法

上記2.0ml の精液を3,000r.p.m. で20分遠沈し精漿を除去し、次いで、O'Donnell et al¹⁾の方法に従つて、detergent treatment をした。即ち、精子部分を0.1% Triton B (benzyltrimethyl ammonium hydroxyde) 中に suspension として、常温中に一時間放置し、再び遠沈して上記薬剤を除去した。続いて、沈渣を80%

angio-conray (Sodium 5-acetoamide-2, 4, 6-tri-I-N-methylisophthalamate, 第一製薬) の 6 ml 中に均等浮遊状とし、内径 6 mm、高さ 20 cm の Column の中に充填・密封し、0 ~ 2 °C の冷所に一定時間 (12 時間、24 時間或いは 48 時間) 静置した。残余の浮遊溶液は同様冷所に保存し、対照 (Fraction 0 と称す) として使用した。一定時間後、2.5 cm 毎に Column を 8 つの分画に遮断し、上部より Fract. 1, 2 …… 8 として、浮遊溶液を採取した。また、48 時間静置群においては、単に静置時間をそのまま延長して 48 時間静置した単純継続静置実験の他に、分割静置実験とも称すべき次の如き実験を試みた。即ち前述の方法に従い、精子浮遊液を 24 時間冷所に静置後、Column を 10 cm の部分で上下 2 分画に遮断し、別種の Column (内径 4 mm、高さ 20 cm) 2 本—A 及び B—に、それぞれ別々に充填・密封し冷所に静置した。その際、Column A には上部分画を、Column B に下部分画を分注した。さらに 24 時間経過後、両 Column とも 5 cm 毎に遮断し、各 4 分画として浮遊溶液を採取し、Column A の上層より Fract. 1, 2, 3, 4 とし、Column B の上層より Fract. 5, 6, 7, 8 とした。なお、各分画内の精子濃度の計測には Haemocytometer を使用した。

3. 各分画内精子の性別判定法

1) 標本作成法：各分画毎の浮遊溶液に関し、生食による稀釈と遠沈を 3 回反復し、浮遊溶媒の除去を行い、最後に微量の生食にて、精子浮遊溶液を作成した。次いで、この浮遊溶液を、松波 Slide glass No. 1 に塗抹し、精子塗抹標本を作成し、alcohol ether 固定した。

2) 染色法：精子塗抹標本を、absolute alcohol より下向性に alcohol-steps を通し、Mac Ilveine's buffer solution (di-Na phosphate/Citric acid buffer, pH, 7.0) にて、3 分間処理後、70 °C の 0.5% Quinacrine 2 HCl (Sigma) で 20 分間染色した。次いで、上記緩衝液にて 3 回洗浄し、同液にて mount し鏡検した。なお、この行程の操作はすべて暗室内にて行つた。

3) 観察法：蛍光顕微鏡は Leitz の Ortholux を使用し、励起エネルギー主波長は 360 m μ (光源：Osram HBO 200, blue fluorescent filter: 1.5 mm BG 12 の組み合わせによる) とし、集光器は Dark field condenser (Oil D1.20) にて、集光油は nD=1.515 で、Suppression filter は blue absorb (K 530) とし、写真撮影は Olympus の PM-10 A を使用した。各標本当たり約 100 個の精子に関し、Y-chromatin の有無を検討し、各分画毎に 3 枚の標本を吟味した。

4) 観察所見と Y-chromatin 識別法：暗い顕微鏡視野の中に、精子は全体が蛍光を帯びて観察された。蛍光

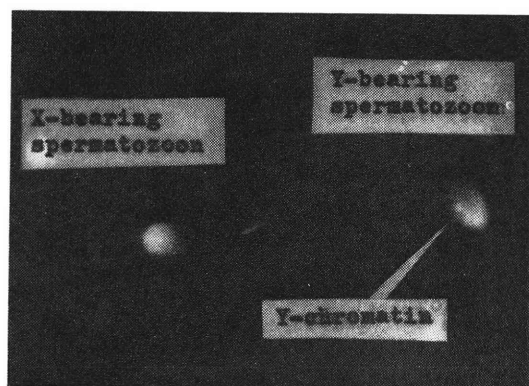


図 1

の程度は精子の部分により強弱が認められ、頭部では先端より約 $\frac{2}{3}$ で淡く、基部に近い $\frac{1}{3}$ では強く明るく、その境界部ではほぼ明瞭な一線を画していた。尾部は淡い蛍光を発生し、先端に行くに従い一層淡くなった。Y-chromatin の多くは (約 60 ~ 70%)、頭部の濃淡境界部に於いて、特に強く輝く、類円形境界明瞭な小斑点 (径 0.5 ~ 0.6 μ) として認められた。次いで、基底よりの強蛍光領域内で周辺に接して認められ、弱蛍光領域に認められる事はない。ときに、強蛍光領域内中央より、特に尾部近くに 1 ~ 2 個の小輝点が認められる事があるが、この種のものは蛍光発色にむらがあり、大きさも大小不同、形も不整なことが多く、本研究では除外した。図 1 の右側の精子は矢印先端に Y-chromatin が認められる Y-bearing spermatozoon (以後 Y-精子と略) であり、左側精子はこれが認められず、X-bearing spermatozoon (以後 X-精子と略) である。

4. 各分画内精子の性比の吟味法

各分画より、最低 300 個の精子について、Y-精子の出現率を求め、これを対照である Fract. 0 に於けるそれと比較し、自由度 1 の χ^2 検定により有意差を検討した。なお、有意差「 $\equiv$ 」とは有意水準が 99.9% 以上の事であり、「 $\equiv$ 」とは 99% 以上の事であり、「+」とは 95% 以上の事で、「-」とはそれ未満の事である。

実験結果

1. 精子浮遊溶媒の検討

当初、溶媒として Dextran, Polyvinylpyrrolidone (PVP), Ficoll 等を使用して精子浮遊溶液を作製し Column にて精子の分画採取を試みたが、各分画毎の精子濃度の分布は Haemocytometer で精査する迄もなく、Column 内に層状に精子凝集塊を形成し、連続的でなかつた。その為に各分画毎の精子濃度の分布は再現性に乏しかつた。一方、80% angio-conray (比重: 1.505 ~ 1.506, pH: 7.1 ~ 7.5, 粘稠度: 10.1 c.p.s) を使用

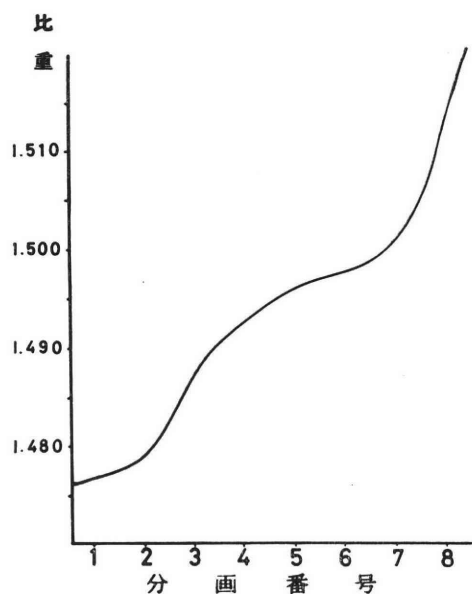


図 2 24時間静置後における
80% angioconray の比重分布

するに、上記の様な傾向は全くなく、Column 内に同液のみを充填・密封し、24時間冷所に静置後、各分画毎の比重を測定するに、図2の如くであり、Column 内には1.477より1.515に至るゆるい比重勾配が形成されていた。

なお、実験に使った精子濃度 $(6.0 \pm 0.5) \times 10^7/\text{ml}$ の精液 2 ml の平均比重は1.0267であり、この精液を 3000 r.p.m で20分遠沈した場合の精漿の平均比重は1.0217であり、その時の精漿の占める平均体積比は1 : 0.9897で、これを基に精子部全体としての比重を計算すると1.505となる。即ち、無処置80% angio-conray の比重と精子部全体としての比重が大略一致する。この種の実験系を検討するに当り、溶媒として angio-conray を選択した所以である。

2. 24時間静置実験

24時間冷所に精子浮遊液を静置した場合の Y-精子の各分画別出現頻度、及びその各々の値と対照との間の有意差検定の成績を示すと表1の如くである。即ち、Fract. 1 ~ 4 では Y-精子の出現頻度は 61.8 ~ 68.6 % を示し、Fract. 0 に於ける 46.6 % と比較し有意に高く、Fract. 5 ~ 8 ではその頻度は 30.4 ~ 38.7 % で有意に低い。続い

表 1 24時間静置系 [1]

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	66/140	103/180	93/143	46/85	64/116	35/87	34/123	36/120	60/148
	55/128	80/112	69/124	95/132	73/106	57/162	30/101	43/ 97	36/95
	57/114	77/113	59/86	76/101	75/121	41/101	36/105	45/122	40/109
合 計	178/382	260/405	221/353	217/318	212/343	133/350	100/329	124/339	136/352
Y-chromatin 出現頻度 (%)	46.6	64.3	62.6	68.6	61.8	38.0	30.4	36.6	38.7
χ^2		25.0	18.9	41.5	16.8	5.54	19.5	7.35	4.65
有 意 差		卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	+

表 2 時間静置系 [2]

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	64/131	84/122	88/120	87/123	91/146	47/124	39/100	30/88	31/90
	50/97	76/109	63/91	71/102	62/115	59/143	22/115	31/124	45/143
	81/153	87/144	77/128	67/116	68/110	41/105	46/115	38/103	38/109
合 計	195/381	247/375	228/339	225/341	221/371	147/372	107/330	99/315	114/342
Y-chromatin 出現頻度 (%)	51.3	65.8	67.3	66.0	59.7	39.5	32.5	31.4	33.3
χ^2		16.4	18.9	16.0	5.36	10.6	25.6	27.7	23.8
有 意 差		卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅

表 3 24時間静置系 [3]

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	78/140	69/109	95/154	65/123	64/111	57/147	43/155	40/124	51/120
	36/100	82/115	102/139	67/103	68/112	58/145	36/112	35/124	10/42
	52/133	68/118	66/101	71/107	58/104	39/144	31/121	54/158	52/170
合 計	166/373	219/342	263/394	203/333	190/327	153/436	110/388	129/406	113/332
Y-chromatin 出現頻度 (%)	44.5	64.1	66.7	61.0	58.2	35.1	28.4	31.8	34.1
χ^2		27.7	34.3	19.1	13.1	7.46	21.4	13.3	7.94
有 意 差		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

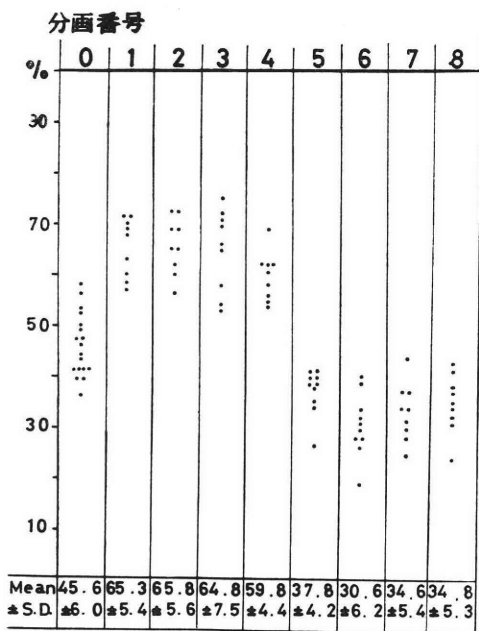


図 3 24時間静置系総括

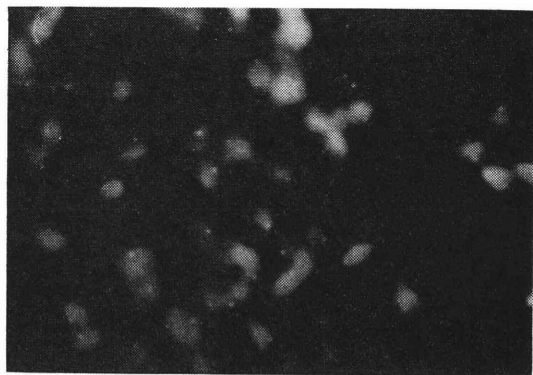


図 4

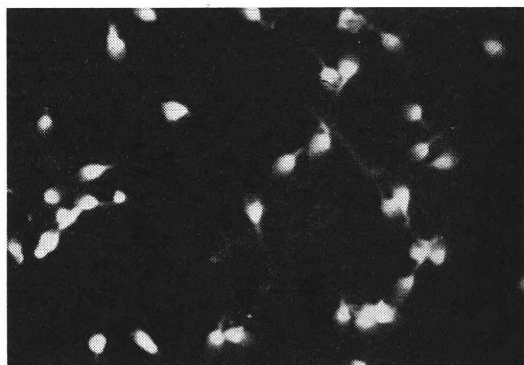


図 5

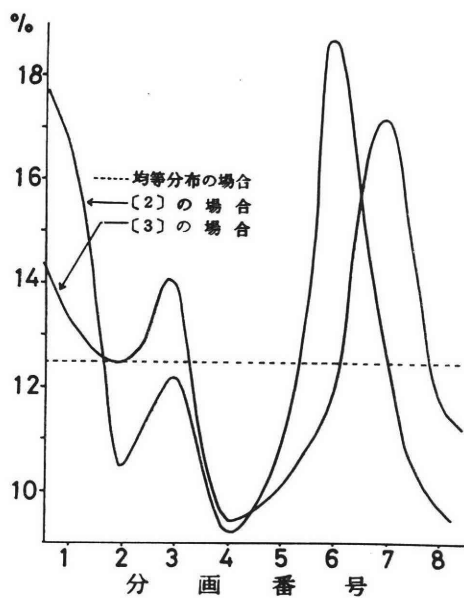


図 6 24時間静置系精子濃度分布

て、他の異なる2例の射精々液に関し同様処理した成績を示すと、表2及び表3の如くで、24時間静置系—

(1)と同様な成績であつた。これ等24時間静置系の各標本毎のY-精子の出現頻度をplottingしたのが図3であ

表 4 48時間継続静置系

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	56/112	73/117	77/111	64/106	63/103	52/141	33/106	36/105	52/127
	58/132	67/120	58/103	67/125	61/115	34/117	30/113	50/144	45/161
	59/143	84/135	68/105	71/134	69/107	54/160	48/110	42/111	48/164
合 計	173/387	224/372	203/319	202/365	193/325	140/418	111/329	128/360	145/452
Y-chromatin 出現頻度 (%)	44.7	60.2	63.4	55.4	59.4	33.5	33.7	35.5	32.1
χ^2		18.3	25.3	8.55	15.3	10.6	8.30	6.54	14.1
有 意 差		卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅

表 5 48時間分割静置系

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	53/128	71/109	86/132	101/143	86/117	47/129	59/114	48/118	41/118
	44/113	66/118	70/131	79/116	72/117	35/122	40/151	35/109	36/117
	47/102	67/133	72/123	52/104	54/107	38/120	37/111	41/125	30/117
合 計	144/343	204/360	228/386	232/363	212/341	120/371	136/376	124/352	107/352
Y-chromatin 出現頻度 (%)	42.0	56.7	59.2	63.9	62.3	32.3	36.2	35.2	30.4
χ^2		15.1	21.4	23.9	28.2	7.17	2.53	3.43	10.2
有 意 差		卅	卅	卅	卅	卅	—	—	卅

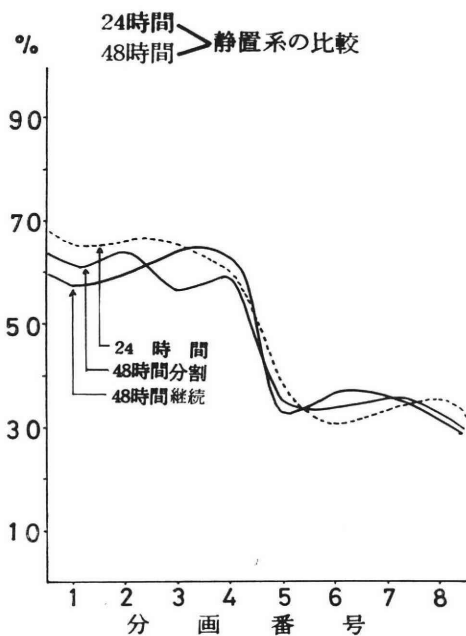


図 7

り、各分画 (Fract. 0 の部には後述する実験系の対照より得たものも加えて plotting した) に関して、それ等の平均及び標準誤差を総括的に図 3 下段に示した。これを見れば、Fract. 4 と 5 を境に Y-精子の出現頻度に階段の差異が認められ、Fract. 0 の値に比しても、いずれも有意な偏移を示しているのが一目瞭然である。24時間静置系—(3) の第 2 分画の鏡検上の一視野の状態を示すと図 4 の如くで、Y-精子が密集して観察される。一方、反対に X-精子集団の一視野を図 5 に示したが、これは 24時間静置系—(2) の第 6 分画に観察されたものである。また、24時間静置系 (2) 及び (3) について、各分画に含まれる精子数を算定し、全精子数に対する % を求めて、各分画の精子濃度分布を検討した成績は図 6 に示す如くで、どちらかといえば類 2 峯型分布を呈した。なお、鎖線は一つの指標として、均等分布 ($100/8=12.5\%$) した場合の値を示したものである。

3. 48時間静置実験

24時間静置系よりも、より偏移した型での Y-精子の出現頻度を期待して、Column を冷所に 48時間静置した。その成績は 48時間継続静置系として、表 4 に示され

表 6 24時間
48時間> 静置系の比較

	分 画 番 号	1	2	3	4	5	6	7	8
24静 時置 間系	合 計	726/1122	712/1086	645/992	623/1041	434/1158	317/1047	352/1060	363/1026
	Y-chromatin 出現頻度 (%)	64.7	65.6	65.0	59.8	37.5	30.3	33.2	35.4
48継 続 時 置 間系	合 計	224/372	203/319	202/365	193/325	140/418	111/239	128/360	145/452
	Y-chromatin 出現頻度 (%)	60.2	63.7	55.4	59.4	33.5	33.7	35.5	32.1
	χ^2	2.45	.329	10.5	.0165	2.12	1.36	.505	1.52
	有 意 差	—	—	+	—	—	—	—	—
48分 割 時 置 間系	合 計	204/360	228/386	232/363	212/341	120/371	136/376	124/352	107/352
	Y-chromatin 出現頻度 (%)	56.7	59.2	63.9	62.3	32.3	36.2	35.2	30.4
	χ^2	7.45	5.05	.141	.670	3.29	4.43	.212	2.92
	有 意 差	+	+	—	—	—	+	—	—

表 7 12時間静置系

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Y-chromatin 含有精子数/ 検索精子数	51/108	53/104	63/144	67/169	62/117	50/105	36/80	58/142	48/109
	85/148	51/103	56/122	32/102	22/56	52/108	61/120	80/149	71/134
	53/128	55/150	41/105	68/120	58/148	63/138	94/177	66/132	61/120
合 計	189/384	159/357	160/371	167/391	142/321	165/351	191/377	204/423	180/363
Y-chromatin 出現頻度 (%)	49.2	44.5	43.1	42.7	44.2	47.0	50.7	48.2	49.6
χ^2		1.64	2.83	3.30	1.75	.342	.171	.0804	.0142
有 意 差		—	—	—	—	—	—	—	—

るが、各分画毎の Y-精子の出現頻度は 24 時間静置系の場合と大略同様であつた。一方、24 時間静置系の場合 Fract. 4 と 5 とを境にして、Y-精子の出現頻度が Fract. 0 の値よりも、高値及び低値を示す事を考慮し、既述の如く、48 時間分割静置実験を企図した。しかし、その成績は表 5 に示される如く、Y-精子の出現頻度は 24 時間系のそれと比較し、殆んど変化が認められなかつた。試みに、24 時間静置系と両 48 時間静置系とに於ける、各分画毎の Y-精子出現率を比較図示してみると、図 7 の如くで、3 静置系とも大略類似する事が示唆される。両 48 時間静置系の各分画毎の値を 24 時間静置系の相当分画の値と統計学的に吟味した成績を表 6 に示したが、継続静置系第 3 分画の 55.4% (24 時間静置系の場合は 65.0%) と、分割静置系第 1, 2, 6 分画の 56.7%, 59.2%, 36.2% (24 時間静置系の場合は各々、64.7%, 65.6%, 30.3%) とが有意に異なる値を示し、() 内に示された

対応する 24 時間系の値を比較し、分画 1, 2, 3 に関しては Y-精子の出現頻度が寧ろ低く、分画 6 に関しては Y-精子出現頻度が高かつた。即ち、予測に反し、両 48 時間静置系では、24 時間静置系の場合より、より偏移した型での Y-精子の出現頻度を示さなかつた。

4. 12 時間静置実験

Column 内に 12 時間精子浮遊溶液を静置した場合の成績を表 7 に示した。各分画とも Y-精子の出現頻度に関し、Fract. 0 に比し有意の変化を示さなかつた。

考 按

1. X 及び Y-bearing spermatozoa の分離

1929 年に Mudd et al.²⁾により、最初に精子を電場内で泳遊する事が試みられたが、1932 年より 1949 年にかけての実験で、Schröder³⁾ は陰極或いは陽極に向い遊走した精子をそれぞれ人工授精し、前者よりはる、後者より

は♀の子孫を各々約80%に得て、sex control に成功したと報告した。しかし、その後の6編⁴⁻⁹⁾の追試報告ではこの種の結果は得られなかった。1957年 Gordon¹⁰⁾が同様結果(陰極側より $\phi_{51/80}=63.7\%$ 、陽極側より $\phi_{25/87}=28.7\%$)を得たが、通電条件(電場の強さ $=V/cm$ 、電流濃度 $=A/cm^2$)、その他の物理的条件の記載がなく、他の者による実験結果の再現が困難であり、その実験結果の信憑性に迄も疑問が投げられた¹¹⁾¹²⁾。まず、1961年 Nevo et al¹¹⁾が一過性不動化精子による、精子の micro-electrophoresis により、surface charge の isoelectric point が 3.4 ± 0.05 (精子尾部の方が頭部より、より強く陰性荷電)で、pH 6~8 では泳動速度が $1 \mu/sec/v/cm$ (電流濃度 $83mA/cm^2$ 、イオン強度 0.155)である事を観察した。次いで、同年 Bangham¹²⁾が運動精子にこの結果を加味し、精子本来の動きと、電氣的牽引力とより精子の動きを3種類に分類し、Vesselinovitch¹³⁾の云う galvanotaxic effect を否定した。また、1964年には精子頭部形態と泳動方向とに言及した論文も見られた¹⁴⁾、1968年 Seving¹⁵⁾は特殊な three chambered electrophoretic cell を使つて実験し、Schröder-Gordon の様に clear cut の成績を得られなかった。さらに、同年、O'Ferral et al¹⁶⁾が同じ Surface charge を基に、近年、微生物の分離に偉力を発揮している¹⁷⁾、froth flotation techniques で精子の雌雄性分離を企図したが、結果は思わしくなかった。概して、この種の Surface charge を手段とする分離系には行き詰まりが感じられる。

一方、この種の実験の方向性とは全く立場を異にしたものは、Counter streaming centrifugation を使つての1956年の Lindahl¹⁸⁾の実験に始まるが、続いて1958年、Bhattacharya は¹⁹⁾²⁰⁾粘稠性の強い液体に満たされた Column の最頂部に免精子を置き、沈降速度差により精子を分画化採取し、それにより子孫の Sex control (緩徐沈降性精子分画より $\phi_{24/31}=77\%$ 、急速沈降性精子分画より $\phi_{11/38}=29\%$)を試みた。しかし、彼は1966年に牛精子で同種の実験を試みたが²¹⁾、無処置精子による人工授精の結果($\phi: 55.2\%$)²²⁾と有意に異ならなかった。同年 Schilling²³⁾は粘稠溶液の粘性度を改良し、牛精子にて急速沈降性精子分画より $\phi_{26/88}=30.2\%$ 得た。しかし、翌年 Bedford et al²⁴⁾は同じ技術を使つて、この種の有意差のある結果を導びけなかった。

1968年 Knaack²⁵⁾²⁶⁾は実験標本の規模を大きく(被検牛仔、707匹)し、急速沈降性精子分画より ϕ を 36.8% 、緩徐沈降性精子分画より ϕ を 61.9% 得た。さらに、1970年 Krazanowski²⁷⁾はより標本集団を大きく(2866匹)し、実験を試みているが、Knaack 程の結果は得られな

かった。また、彼は球体沈降速度に関する物理式より精子凝集塊としての沈降状態を想定して X-spermatozoaの方が Y-spermatozoa より Anise oil ball を強く吸着するという、Shettles²⁸⁾の指摘との関係を推論した。一方、精子 aging に関連し、1969年 O'Donnell et al¹⁹⁾は Zonal centrifuge rotor を使い、aging の indicator としての Acrosome cup²⁹⁾と沈降速度との関係を検討し、さらに Acrosome cup の画一的除去法としての detergent treatment を発表した。

この種の幾多の先人の、哺乳類精子の雌雄分離に関する実験成果を熟慮し、分離法を追試し、また、白血球の分葉核毎の分離技術³⁰⁾³¹⁾を応用し、試行錯誤を繰り返した。実験方法の項に記した様な比重勾配を基盤にした実験系を試みるに至つた。既述の如く、本実験では、Dextran, PVP, Ficoll 等を精子浮遊溶媒として試みた後、80% angio-conray を使用したが、前3者では Column 内に層状に精子凝集塊を形成した。推察するに、Column 内で比重勾配が形成されていく速度と、溶質としての精子及び溶媒との間の粘稠力との、恐らく方向性の異なる、2種の力学的ベクトルのために、Column 内に、ある量の精子集団が密集し、中隔状に作用し、さらに多くの精子集団塊の形成を起すものと考えられる。一方、使用した精液の pH は 7.1~7.5 の範囲内であり、精液及び精漿の比重は既述の如くであり、この種の理学的数値は Mann⁶⁵⁾の調べた値と略一致した。

2. 螢光染色法による人 chromosome の研究と Y-chromatin

上述した従来の全ての実験系は分画採取した精子の性別判定系として、人工授精しその子孫の性腺の肉眼的或いは組織的判定を基盤にしているが、著者は Y-chromatin³²⁾を指標とし、直接 Y-精子を判定規準とした。この方法は最初1968年 Caspersson et al³³⁻³⁵⁾が、そら豆(Vicia faba)の M-chromosome を Acridine 誘導体(Quinacrine mustard、以後 QM と略、Quinacine 2HCl、以後 QD と略)で染色し螢光顕微鏡で観察し、Feulgen 染色によつて得た DNA 含量と異なる螢光性濃淡が観察された事から出発した。その作用機序に関しては、alkylating agents が DNA の Guanine の N-7 を alkylation する作用³⁶⁾³⁷⁾、acridine 核が DNA の double helix の間に intercalation する作用³⁸⁾、加えて、これ等の薬剤の Diaminoalkan 側鎖が燐酸基に ion 結合する性質³⁹⁾⁴⁰⁾によつて説明された。著者は、原法と異なり 70°C の QD を用いて染色したが、それは DNA の heat denaturation の際、DNA の Guanine-Cytosine 結合のみが 70°C 近辺で離断された状態にある⁶⁶⁾事を考慮し、より G-C 部の染色を強調する事を意図し

た為であり、事実そうする事により Y-chromatin の出現頻度に関しても、無処置精子群に於いて多少の上昇をみた。しかし、この種の作用機序に関しては、1971年頃から始まった染色体の G-band 染色法 (R-band 法も含め^{41)~44)}との関連性から類推するに、必ずしも承服できるものではない。しかし、作用機序については現時点でも、なお不明の域に止まっているとはいえ、実技的には、当初より示唆された如く、個々の染色体の同定では強力な手技となっており、その有用性は高く評価されている。この現象は30年前の Darlington & La Cour⁴⁵⁾の heterochromatic region とよく一致した。1970 年 Caspersson et al はこの種の技術を人 metaphase chromosome に応用し⁴⁶⁾、各染色体毎に Fluorescence pattern^{47~49)}を作成し、これを利用し異常染色体の同定をし^{50)~52)}、さらに、迅速判定法の技術迄も開発した⁵³⁾。また、この頃より Sweden の Karolinska 大学の Caspersson 一派以外に各国で追試実験が開始されたが、就中、注目に値するのは英国の Pearson 等の研究であつた。彼等は metaphase chromosome で、Y-chromosome の蛍光性が非常に強い事が、interphase に於いても存続される事を観察し⁵⁴⁾、male sex chromatin body と呼んだ。さらに、彼等は人男子生殖細胞にも目を向け⁵⁵⁾⁵⁶⁾、射精精子に於ける male sex chromatin body を観察し⁵⁷⁾、これを F-body と呼んだ。もつとも、interphase cell の場合、類似蛍光点を観察する事が時にあるが、それはその局在により鑑別可能な事が多い⁵⁸⁾。1971年 Summer⁵⁹⁾は、F-body のある spermatozoa が Y-bearing spermatozoa である事を、DNA 含量の測定を応用して証明した。なお、名称に関しては同年 9 月の Paris 会議で決定された人類細胞遺伝学用語規準³²⁾により、この F-body を Y-chromatin と呼称する事が推奨された。

蛍光染料(Fluorochrom)のうち、QM と QD とはそれぞれ一長一短があり、蛍光性の強度に関しての Quen-

ching effect の点では QM の方が優れるが⁶²⁾、その後の種々の原法の改良により⁶³⁾、特に本実験に於ける如く、短時間内で Y-chromatin の観察をする場合には、QD でもさほど劣るとは考え難い。なお、本実験では無処置精子(=Fract. 0)の Y-chromatin 含有率は合計で 1045/2250 で、各標本毎の平均は45.6±6.0%であつた。

3. Y-chromatin を指標とする分離系の成績と意義
本実験系では、分画採取された精子に於ける性別の判定系として、この Y-chromatin の有無を根拠としたが、この種の判定系を使用した実験系は最初 1972 年に Diasio et al⁶⁰⁾により、また最近白井他⁶¹⁾により報告された。しかし前者は X-及び Y-bearing spermatozoa の分離系として、精子の pH 親和性を使っているが、この種の分離系は最初1930年に Unterberger et al⁶⁷⁾によつて試みられ、その後多くの人々^{68)~71)}に否定されたものであり、Diasio et al も Y-精子集団の分離に関し有意な成績を得ることが出来なかつた。一方、白井他は電場内で精子を泳遊させるという分離系を使用し、非常に効率よく、特に陰極側からは90%近い X-精子を採取したと報告した。刮目すべき成績であるが事の重要性に鑑み、敢えて愚見を述べたい。彼等の報告によると、電場の強さは $2.3/2.8=0.82\text{V/cm}$ で、電流密度約 0.3mA/cm^2 (実際には、electrophoretic cell の断面積の記載がないが、電極間距離及び cell 全体の大きさから推定すると $0.5\sim1.0\text{cm}^2$ 位の事が想像される)であり、無処置精漿を使用している事から、精子浮遊溶媒は少なくとも pH $6.0\sim8.0$ で、ionic strength は 0.155 以下と考えられる。もし、この状態で、Nevo et al¹¹⁾による一過性不動化精子に対する電氣的牽引力に関する実験結果に、上記の数値を代入すると、いかに過分に算定しても $0.82\mu\text{/sec}$ であり、常温での精子の spontaneous mobility $75\sim100\mu\text{/sec}$ ⁷²⁾の 1%以下に相当する。もし、兎精子と人精子との surface charge に 100倍以上の差がない限り、白井他の実験系では通電する事が X-及び Y-

表 8 24時間静置系 総括

分 画 番 号	0	1	2	3	4	5	6	7	8
合 計	1045/2250	726/1122	712/1086	645/992	623/1041	434/1158	317/1047	352/1060	363/1026
Y-chromatin 出現頻度 (%)	46.4	64.7	65.6	65.0	59.8	37.5	30.3	33.2	35.4
χ^2		100	109	95.5	51.2	24.7	76.5	51.4	34.9
有 意 差		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
* %	50	72	73	72	66	42	33	36	39

* 減数分裂異常の頻度が極少で Y-chromatin を技術的に完全に観察可能であるとした場合

bearing spermatozoa の分離に大きな因子として作動しているとは考え難い。

既述の如く、本実験では Column の中に精子浮遊溶液を充填し、12時間、24時間或いは48時間静置し、比重勾配を基盤に分画採取し、各分画内精子及び対照分画内精子の Y-chromatin の出現率を、総計 約20,000個の精子に関し吟味したが、24時間静置系の結果より優れているものはなかった、なお、24時間静置系の全結果を表8に総括するが、この場合、第2分画の Y-chromatin の出現率が最も高く、第6分画の値が最も低かった。こでもし、減数分裂の異常の頻度が極少で、精子内の Y-chromatin の存在を技術的に完全に観察可能であるという、冒険的仮説が許されるならば、この第2分画の値は73%となり、第6分画の値は33%となる。即ち、元来5:5となるべき性比の関係が、7:3の割合に変更された事が意味される。もし、他の何等かの観点の異つた実験方法(例えば、電場内精子泳遊等)により精子の分画採取をし、そのいずれかの分画内に於いて、5:5より有意差をもつて異なる sex ratio の誘致が可能であるなら、この種の分離系を2重・3重に通す事により、より高い確率での sex control が可能となろう。当然最終分画内精子の絶対数の減少を招くが、その際、凍結その他の精子保存の技術と円滑に連携されるならば、最終的には既に58種類⁽⁶⁴⁾も多く知られている伴性遺伝疾患の子防、さらには数世代後の絶滅へと、人道的、医学的に最も弊害少なく接近できよう。この種の道程への one step として、本実験系の意義を強調したい。

結 語

比重勾配法を用い、Y-chromatin を指標とした判定系により、人射精々子をX及びY bearing spermatozoa に分離することを試み、以下の成績を得た。

1. 適当な比重勾配を形成するための精子浮遊溶媒としては、人精子部分と略同比重であり、かつ Column 内充填・静置法により 1.477~1.515にわたる比較的緩徐な比重勾配が得られる80% angio-conray が適当である事を見出し、これを用いて実験を行った。

2. 正常男子6名より得られた約2000の無処置精子を Quinacrine-2HCl で蛍光染色し、Y-chromatin 陽性精子の出現頻度を検索したところ、 $45.6 \pm 6.0\%$ であつた。

3. Column 内に80% angioconray 浮遊精子を充填し静置後、Column を均等に8分画し、各分画内の Y-chromatin 陽性精子の出現頻度を検索し、以下の成績を得た。

1) 24時間・48時間静置群とも第4分画(比重 1.492)と第5分画(比重 1.496)を境に Y-chromatin 陽性精

子の出現頻度に隔段の差異を示し、第1~第4分画(低比重領域)に於いては Y-chromatin 陽性精子の出現頻度は有意に高値を示し、第5~第8分画(高比重領域)においては有意に低値を示した。

2) 静置時間24時間と48時間では各分画に於ける Y-chromatin 陽性精子の出現頻度に有意差を認めず、また、24時間静置後 Column を高・低比重部の2部分に分け、各々別種の Column に注入し、再分画静置した場合にも各分画において、24時間静置群との間に有意差を認めなかった。

3) 12時間静置群では対照との間に有意差を認めなかった。

4) 減数分裂異常の頻度が極少で、Y-chromatin を技術的に完全に観察可能とした場合、修正すると、Y-chromatin 陽性精子の出現頻度は、著者の実験中最高値を示した24時間静置群第2分画では73%となり、最低値については同群第6分画で33%となる。

4. 精子の分離法、染色体の蛍光染色法、Y-chromatin につき文献的に考察し、かつ著者の成績につき考按した。

この種の分離系及び他の観点の異なる方法による分離系、さらには精子保存の技術が円滑に連携されるなら、伴性遺伝疾患の対策に寄与すること大と思われる。

拙筆するに当り、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師野嶽幸雄教授、並びに終始直接御熱誠かつ御精緻なる御教唆、御鞭撻を賜りました田村昭蔵講師に對し深甚なる謝意を表します。本研究に際し、多大な御便宜を戴きました慶応義塾大学医学部浅見敬三教授、同じく、飯塚理八教授、さらには、同寄生虫学教室御学兄諸氏に深く感謝いたします。また、當時、種事広範に御教示、御助言を賜りました鈴木健治講師を初めとする慶応義塾大学医学部産婦人科第1研究室の諸兄姉に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は昭和48年5月、第46回日産婦関東連合地方部会で発表した。

文 献

- 1) O'Donnell, J. M. and Symons, B. A.: Centrifugal patterns and morphological variation of bull spermatozoa, J. Reprod. Fert. 23: 41, 1970.
- 2) Mudd, S., Mudd, E. B. H. and Keltch, A.: The specificity of mammalian spermatozoa with special reference to electrophoresis as a means of serological differentiation, J. Immunol. 17: 39, 1929.
- 3) Schröder, V.: Künstliche Geschlechtsregulation der Nachkommenschaft der Säugetiere

- und ihre biologische Kontrolle, Z. Tierz. Zücht. Biol. 50 : 1, 1941.
- 4) Machowka, W. W. und Schegaloff, S. B. : Die Reakiton der Spermatozoen auf konstanten Strom, Arch. Entw. Mech. Org. 133 : 694, 1935.
 - 5) Siljander, A. A. : Sbornik Trudov Zootek, p. 148, Kaf. s.h. Skol Kirov. 1936.
 - 6) Joel, C. A., Kotchalsky, A., Kedem, O. and Sternberg, N. : Electrophoresis of human spermatozoa, Experimenta, 7 : 274, 1951.
 - 7) Pilz, A. : Das Verhalten der Säugetierspermien und electrische Feld, Z. Tierz. Zücht. Biol. 60 : 315, 1952.
 - 8) Kordts, E. : Untersuchungen über die Eichtung der Electrophorese zur Trennung der männchen- und weibchenbestimmenden Spermien beim Kaninchen, Z. Tierz. Zücht. Biol. 60 : 221, 1952.
 - 9) Lewin, S. : Artificial sex regulation of mammalian offspring, Br. Vet. J. 112 : 549, 1956.
 - 10) Gordon, M. J. : Control of sex ratio in rabbits by electrophoresis of spermatozoa, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 43 : 913, 1957.
 - 11) Nevo, A. C., Michaeli, I. and Schindler, H. : Electrophoretic properties of bull and of rabbit spermatozoa, Exptl Cell Res. 23 : 69, 1961.
 - 12) Bangham, A. D. : Electrophoretic characteristics of ram and rabbit spermatozoa, Proc. R. Soc. B. 155 : 292, 1961.
 - 13) Vesselinovitch, S. D. : Electrophoresis of spermatozoa and sex control, Cornell Vet. 50 : 326, 1960.
 - 14) Laird, C. W. : Dimorphisms observed in bovine sperm cells and electrophoretic separation of types, Fertil. Steril. 15 : 675, 1964.
 - 15) Sevinç, A. : Experiments on sex control by electrophoretic separation of spermatozoa in the rabbit, J. Reprod. Fert. 16 : 7, 1968.
 - 16) O'Ferrall, G. J. M., Meacham, T. N. and Foreman, W. E. : Attempts to separate rabbit spermatozoa by means of froth flotation and the sex ratio of offspring born, J. Reprod. Fert. 16 : 243, 1968.
 - 17) Gaudin, A. M. : Flotation of microorganisms, in froth flotation, 50th Anniv. Vol. Ed. Fuerstenau, D.W. p. 658, Amer. Inst. Min. Metall. and Pet. Engrs Inc, New York, 1962.
 - 18) Lindahl, P. E. : Separation of bull spermatozoa carrying X- and Y- chromosomes by counterstreaming centrifugation, Acta Agricul. Scand. 83 : 226, 1958.
 - 19) Bhattacharya B., C. : Sex control in mammals, Z. Tierz. Zücht. Biol. 72 : 250, 1958.
 - 20) Bhattacharya, B. C. : Die verschiedene Sedimentationsgeschwindigkeit der X- und Y-Spermien und die Frage der willkürlichen Gescechtsbestimmung, Z. wiss. Zool. 166 : 203, 1962.
 - 21) Bhattacharya, B. C., Bangham, A. D., Cro, R. J., Keynes, R. D. and Rowson, R. D. : An attempt to predetermine the sex ratio of calves by artificial insemination with spermatozoa separated by sedimentation, Natur (Lond.) 211 : 863, 1966.
 - 22) Baier, W. und Häger, O. : Über das Geschlechtsverhältnis der Nachkommen aus der künstliche Besamung, Berl. Münch. tierarztl. Wschr. 71 : 426, 1958.
 - 23) Schilling, E. : Experiments in sedimentation and centrifugation of bull spermatozoa and the sex ratio of born calves. J. Reprod. Fert. 11 : 469, 1966.
 - 24) Bedford, J. M. and Bibeau, A. : Failure of sperm sedimentation to influence the sex ratio of rabbits, J. Reprod. Fert. 14 : 167, 1967.
 - 25) Knaack, J. : Willkürliche Geschlechtsbeeinflussung durch sedimentierte Rinderspermien, Fortpfl. Züchthyg. Haustierbesam, 4 : 279, 1968.
 - 26) Menger, H. und Knaack, J. : Möglichkeit für eine Trennung der X und Y tragenden Spermien, Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz. 16 : 275, 1967.
 - 27) Krazanowski, M. : Dependence of primary and secondary sex ratio on the rapidity of sedimentation of bull semen, J. Reprod. Fert. 23 : 11, 1970.
 - 28) Shettles, L. B. : Difference in human spermatozoa, Fertil. Steril. 12, 1961.
 - 29) Saacke, R. G. and Marshall, C. E. : Observations on the acrosomal cap of fixed and unfixed bovine spermatozoa, J. Reprod. Fert. 16 : 511, 1968.
 - 30) Walter, H., Krob, E. J. and Ascher, G. S. : Separation of lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes by countercurrent distribution in aqueous two-polymer phase system, Exptl Cell Res. 55 : 279, 1969.
 - 31) Walter, H., Krob, E. J. and Ascher, G. S. : Partition and countercurrent distribution of erythrocyte and leukocytes from different species, Exptl Cell Res. 55 : 57, 1969.
 - 32) Paris Conference : Standardization in human cytogenetics, Birth defect, Original article series, Vol. 8, No. 7, 1972.
 - 33) Caspersson, T., Farber, S., Foley, G. E., Kudynowski, J., Modest, E. J., Simonsson, E., Wagh, U. and Zech, L. : Chemical differentiation along metaphase chromosomes, Exptl Cell Res. 49 : 219, 1968.
 - 34) Caspersson, T., Zech, L., Modest, E. J., Foly, G. E., Wagh, U. and Simonsson, E. :

- Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *Vicia fava* metaphase chromosomes, *Exptl Cell Res.* 58 : 128, 1969.
- 35) Caspersson, T., Zech, L., Modest, E. J., Foly, G. E., Wagh, U. and Simonsson, E.: DNA-binding fluorochromes for the study of the organization of the metaphase nucleus, *Exptl Cell Res.* 58 : 141, 1969.
 - 36) Loveless, A.: Genetic and allied effects of alkylating agents, p. 125, Butterworths, London, 1966.
 - 37) Brookes, P.: Chemotherapy of cancer, Ed. Plattner, P.A. p. 32, Elsevier, Amsterdam, 1964.
 - 38) Lerman, L. S.: Acridine mutagens and DNA structure, *J. Cell and Comp. Physiol.* 64, Sup. 1 : 1, 1964.
 - 39) Kurnick, N. B. and Radcliffe, I. E.: Reaction between DNA and quinacrine and other antimalarials, *J. Lab. Clin. Med.* 60 : 669, 1962.
 - 40) O'Brein, R. L., Olenick, J. G. and Halen, F. E.: Reaction of quinine, chloroquine and quinacrine with DNA and their effects on the DNA and RNA polymerase reactions, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 55 : 1511, 1966.
 - 41) 古山順一: DNA の変性, 再構成処理法による染色体の同定. 最新医学, 27 : 1061, 1972.
 - 42) Seabright, M.: The use of proteolytic exzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man, *Chromosoma (Berl.)* 36 : 204, 1972.
 - 43) Utakoji, T.: Differential staining patterns of human chromosomes treated with potassium permanganate, *Natur (Lond.)* 239 : 168, 1972.
 - 44) Kato, U. and Yoshida, Y.: Banding patterns of chinese hamster chromosomes revealed by new techniques, *Chromosoma (Berl.)* 36 : 272, 1972.
 - 45) Darlington, C. D. and La Cour, L.: Nucleic acid starvation of chromosomes in *Trillium*, *J. Genet.* 40 : 185, 1940.
 - 46) Caspersson, T., Zech, L. and Johansson, C.: Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes, *Exptl Cell Res.* 60 : 315, 1970.
 - 47) Caspersson, T., Zech, L. and Johansson, C.: Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents, *Exptl Cell Res.* 62 : 490, 1970.
 - 48) Caspersson, T., Zech, L., Johansson, C. and Medest, E. J.: Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents, *Chromosoma (Berl.)* 30 : 215, 1970.
 - 49) Caspersson, T., Lomakka, G. and Zech, L.: The 24 fluorescent patterns of the human metaphase chromosomes—distinguishing characters and variability. *Hereditas*, 67 : 89, 1971.
 - 50) Caspersson, T., Lindsten, J. and Zech, L.: Identification of the abnormal B group chromosome in the "Cri du chat" syndrome by QM-fluorescence, *Exptl Cell Res.* 61 : 475, 1970.
 - 51) Caspersson, T., Gahrton, G., Lindsten, J. and Zech, L.: Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis, *Exptl Cell Res.* 63 : 238, 1970.
 - 52) Caspersson, T., Hultén, M., Lindsten, J. and Zech, L.: Distinction between extra G-like chromosomes by quinacrine mustard fluorescence analysis, *Exptl Cell Res.* 63 : 240, 1970.
 - 53) Caspersson, T., Lindsten, J., Lomakka, G., Wallman, H. and Zech, L.: Rapid identification of human chromosomes by TV-techniques, *Exptl Cell Res.* 63, 477, 1970.
 - 54) Pearson, P. L., Bobrow, M. and Vosa, C. G.: Technique for identification Y chromosome in human interphase nuclei, *Natur (Lond.)* 226 : 78, 1970.
 - 55) Pearson, P. L. and Bobrow, M.: Fluorescent staining of the Y chromosome in meiotic stages of the human male, *J. Reprod. Fert.* 22 : 177, 1970.
 - 56) Pearson, P. L. and Bobrow, M.: Definitive evidence for the short arm of the Y chromosome associating with the X chromosome during meiosis in the human male, *Natur (Lond.)* 226 : 959, 1970.
 - 57) Barlow, P. and Vosa, C. G.: The Y chromosome in human spermatozoa, *Natur (Lond.)* 226 : 961, 1970.
 - 58) Caspersson, T., Zech, L., Johansson, C., Lindsten, J. and Hultén, M.: Fluorescent staining of heteropycnotic chromosome region in human interphase nuclei, *Exptl Cell Res.* 61 : 472, 1970.
 - 59) Summer, A. T., Robinson, J. A. and Evans, H. J.: Distinguishing between X, Y and YY-bearing human spermatozoa by fluorescence and DNA content, *Natur (New Biol.)* 229 : 231, 1970.
 - 60) Diasio, R. E. and Glass, R. H.: Effects of PH on the migration of X and Y sperm, *Fertil. Steril.* 22 : 303, 1972.
 - 61) 白井将文, 松田尚太郎: 通電によるヒトX-及びY-chromosomeを有する精子の分離法に関する研究. 日不妊会誌, 18 : 243, 1973.
 - 62) Caspersson, T., Zech, L. and Modest, E. J.: Fluorescent labeling of chromosomal DNA: Superiority of quinacrine mustard to quina-

- crine, Science, 170 : 762, 1970.
- 63) Borgaonkar, D. S. and Hollander, D. H. : Quinacrine fluorescence of the human Y chromosome, *Natur (Lond.)* 230 : 52, 1971.
 - 64) Valenti, C., Lin, C. C., Baum, A., Massobrio, M. and Carbonara, A. : Prenatal sex determination, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112 : 890, 1972.
 - 65) Mann, T. : The biochemistry of semen and of the male reproductive tract, p. 88, Methuen & Co Ltd, London, distributed in U. S.A. by Barnes & Noble Inc. 1964.
 - 66) Marmur, J. and Doty, P. : Dependence of composition of the configurational stability of deoxyribonucleic acids, *Natur (Lond.)* 183 : 1427, 1959.
 - 67) Unterberger, F. : Lenkung der Geschlechtsverhältnisse, *Dtsch. med. Wsch.* 56 : 304, 1930.
 - 68) Brüggmann, H. : Ein weitere Beiträge zur Frage der willkürlichen Beeinflussung des Geschlechts, *Züchtungskunde*, 15 : 119, 1940.
 - 69) Cole, L. J., Weletzki, E. and Schakelford, M. : A test of sex control by modification of acid-alkali balance (preliminary report), *J. Heredity*, 31 : 501, 1940.
 - 70) McPhee, H. G. and Eaton, O. N. : Experimental attempts to modify the sex ratio in rabbits and pigs, *J. Heredity*, 33 : 429, 1942.
 - 71) Casida, L. E. and Murphree, R. L. : Fertility and sex ratio in the rabbit ; from semen treated in vitro with lactic and sodium bicarbonate *J. Heredity*, 33 : 434, 1942.
 - 72) 毛利秀雄 : 哺乳類の精子. p. 259. 飯田勲編, 学窓社, 東京, 1972.

Studies on the fractional separation of human spermatozoa by density gradients on the basis of identifying Y-chromatin

Hirotake Miyamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo
(Director : Prof. Y. Notake)

In the last three decades, there have been many attempts to separate X- and Y-bearing spermatozoa by means of their migration in electric fields or their sedimentation rate, but not fruitful results have been obtained in rabbits and calves.

This paper discussed the sex ratio of the fractionized human spermatozoa by density gradients, on the basis of identifying Y-chromatin, which has been recently developed through the fluorescent staining.

80% Angioconray, whose specific gravity was equivalent to the sediment of the centrifugal ejaculated human semen, was filled into a column consisting of 6 mm in diameter and 20 cm in height and it was stored at 0 to 2°C. Then it established an appropriate density gradient.

Following the detergent-treatment, spermatozoa were equally suspended in the above mentioned medium and was stored in the column for 24 hours. Now, they were separated into 8 fractions, ordered from the low specific gravity to the high specific gravity. Each fractionized spermatozoa were stained by a fluorochrome and were observed as to the frequency of Y-chromatin bearing spermatozoa.

In about 2,000 non-manipulated spermatozoa, this value was $45.6 \pm 6.0\%$ and significantly differed from $65.8 \pm 5.6\%$ in the 2nd fraction and from $30.6 \pm 6.2\%$ in the 6th fraction.

These results would prevent the sex-linked genetic diseases, by the aid of many other basic researches.

日本不妊学会関東・中部地方合同部会

日 時 昭和 48 年 9 月 15 日 (土) 午後 1 時

場 所 信州大学医学部第 2 臨床講堂

1. 山羊の子宮頸管粘液の精子受容性よりみた個体間における適合性に関する研究——とくに精清交換による精子受容性関係の変化について

渡 辺 彰(長野県畜産試験場)

演者は、1964 年家畜繁殖研究会で、牛の原精液を用いて精清の交換を行い、牛の発情期子宮頸管粘液の精子受容性の高度な精子受容関係にある精液の精清を低調な精清と交換した精液においては、依然として高度の精子受容関係を保つことがみとめられた。また低調な精液からの精清を高度な精液の精清と交換しても比較的高い高度な精子受容性関係を示したことを報告したが、山羊の原精液を用いて、精清の交換を行い山羊の発情期子宮頸管粘液の精子受容関係について、いかなる所見が得られるかの実験を試みたので報告する。

2. 成熟未経産マウスと高齢未経産マウスにおける、胎子体重分散および胎子と胎盤の重量関係について

○北 徳、猪 貴義(家衛試)

高齢未経産マウスの繁殖能力については、すでに報告したが、今回は、CFW 系の成熟未経産マウス (90—120 日齢) と高齢未経産マウス (250—280 日齢) を用い、胎子体重分散、胎子と胎盤の重量関係について比較検討した結果を報告する。

胎子と胎盤の重量は、妊娠 17 日目に測定したが、胎子は、高齢マウスで有意に小さく、胎盤は有意に大きかった。胎子体重分散は、高齢マウスの場合に有意に増大しており、胎子体重分散を、分散分析法により腹間、腹内分散に分割し、それぞれの寄与率を求めた結果、高齢マウスでは、腹内分散の割合が著しく増大していることが明らかとなった。また、胎子と胎盤の重量関係を信頼楕円の方法によつて比較すると、2 次平面上に楕円の位置の差として、母日齢による明確な差が認められた。

質問 渡 辺 彰(長野畜試)

- 1) 系統的にみた場合胎仔数の変化はどうか?
- 2) 日齢によつて胎仔数はことなるか?

答弁 北 徳(家衛試)

- 1) 成熟マウスの系統間における産子数の違い、胎仔

数の違い、また胎子死亡率の違い等については多く報告されており、また、系統によつて寿命の長さにも差が認められ、aging による胎子数の変化、胎子死亡率の変化についても、マウスの系統間に差のあることが考えられる。

2) マウスの胎子数は、妊娠経験とか、日齢特に aging によつて強い影響を受けると考えられており、今回の結果では高齢マウスで胎子数に明らかな減少が認められた。

3. 過排卵処置家兎の排卵、とくに排卵時期について

登 内 徳 一 郎(信州大農)

腹窓を装着した家兎に石島らの方法によつて過排卵処置を行ない、家兎の排卵、とくに排卵時期について観察した。排卵は卵胞の出血、あるいは出血点の確認によつた。

過排卵処置家兎の排卵時期は、個体によるばらつきが大きい。排卵開始は交配後 9 時間以後が多く、排卵の終了は多くの個体が交配後 12—14 時間であつた。個体における排卵開始より終了までに要した時間 (排卵所用時間) は多くは 2—3 時間であつた。排卵は排卵所用時間の前半に多く、後半は散発的に起るものが多かつた。この結果は、前に報告した腹窓を装着した過排卵無処置の交配 (交配家兎)、あるいは HCG 注射家兎 (HCG 家兎) に比較して、排卵開始時期はほぼ同じであつたが、排卵の終了が交配家兎より遅く、排卵所用時間は交配あるいは HCG 家兎より長時間を要した。また過排卵処置家兎の卵巣には交配家兎にみられない異常卵胞が多く、肉眼的にその発達は、PMS 注射終了前後頃からあつた。

4. 幼若マウスの PMS 投与後における排卵時期について

伊 藤 雅 夫(日大医・衛生学教室)

北 徳・猪 貴義(家畜衛生試験場)

演者らは、PMS 投与後の内分泌環境の変化を検討する一環として、成熟マウスに PMS を投与した場合の排卵時期について報告した。

その結果から、マウスに10IU の PMS を投与した場合、PMS 投与後12~18時間で第1回の排卵、さらに60~66時間で第2回の排卵が認められ、第2回目の排卵時は自然排卵数の2倍をこえる過排卵が認められた。今回は、幼若マウスにおいて、同様の検討を行ない、さらに、PMS の投与量と排卵の時期との関係について検討した。

供試マウスは、生後21日齢で離乳した直後の ddY 系の雌マウスである。PMS の投与量は、2.5, 5.0, 10.0 IU とし、それぞれ皮下注射により投与した。排卵の判定は、PMS 投与後、12~84時間まで、6時間間隔の各時間にマウスをト殺し、卵管内卵子を検索して行なつた。

PMS 2.5IU 投与区においては、PMS 投与後36時間まで排卵は認められず、48時間で10例中1例に排卵が認められた。以後66時間で100%の排卵陽性率を示した。PMS 5 IU 区においては、PMS 投与後30時間で100%の排卵が認められ、さらに54時間で2回目の排卵が開始し、84時間で100%に至つた。PMS 10IU 区では18~24時間ですでに83.3~100%の排卵が認められ、5 IU の場合にくらべて若干早く排卵が開始される事が示された。また10IU 区における2回目の排卵は78時間まで低い陽性率であり、5 IU に比べて遅れる事が示された。排卵数は、5 IU, 10IU 区における2回目の排卵において40~50と高い値を理し、成熟マウス同様過排卵が誘起された。以上の様に PMS 5 IU, 10IU において、成熟マウスと同様、2回の排卵が認められ、さらに排卵の時期は PMS の投与量によつて、ズレが生じる事が明らかにされた。

質問 五十嵐正雄(群馬大産婦)

5, 10IU 注射群で48時間から60時間にかけて排卵率、排卵数が一時的に低下して、2相性の反応を示したという成績は興味深い。48時間前後でなぜ排卵率が低下するのか、その機序についてうかがいたい。

答弁

現在のところ、確かな知見は得ていないが、第1の排卵は PMS の LH 様作用による直接的な排卵であり、第2の排卵は PMS の FSH 様作用によつて发育した卵胞が、内因的 LH によつて排卵しているものと考えている。FSH, LH の純度の高いものでさらに追試する予定である。

5. 排卵前後の卵子ならびに顆粒膜細胞の動態に関する研究

三谷 仁, 鈴木秋悦, 浜田康生
藤原達司, 浜田光磨(慶応大産婦)

排卵期を中心とした卵胞内の卵子ならびに顆粒膜細胞の動態に関する問題は卵胞破綻の機序と関連して非常に重要であるといわれている。

われわれは排卵前後の卵子ならびに顆粒膜細胞の形態的相関を光顕、電顕レベルで分析し排卵現象に至る両因子の関与を明白にする目的で、先ず外因性にゴナドトロピン負荷による人工排卵誘発を実験動物に行い、負荷後の時間的経過に伴う卵子と顆粒膜細胞の細胞学的相関を検討している。

また核酸蛋白質前駆物質の卵子ならびに顆粒膜細胞への取り込みに関する問題は電顕的ラジオオートグラフィを用いて観察しているが、前駆物質の投与条件によるものか取り込みの率が若干低いことが明らかとなつたので実験条件を in vitro に変えて検討を試みている。

質問 田谷 一 善(群馬大)
使用した FSH の種類について。

答弁 三谷 仁(慶応大)

- 1) FSH は帝臓の PMS である。
- 2) FSH 処理後、FSH-HCG 処理後の排卵確認はしていない。電顕標本と共に調べた光顕標本で排卵に向いつつある卵胞であるという推定をしている。

6. 原発性無月経症例の下垂体機能

万才 稔・真野哲郎・花田征治
水野金一郎(名古屋大産婦)

女性の性機能は、間脳一下垂体一卵巣の巧みな調節により支配されており、そのいずれに異常が存在しても、排卵障害のおこる可能性があり、殊に、その中心を占める下垂体機能の動態を知ることは極めて重要である。今回、私共は、原発性無月経症の下垂体機能を検索する目的で、合成 LH-RH 投与による血中 FSH, 血中 LH の反応性を検索し、更に、一部の組織学的所見についても報告する。

7. 帝切癒痕の X 線の検討

高田 久(飯山赤十字産婦)
百瀬 和 夫(東邦大産婦)

近年帝切率が増加する一方、帝切癒痕の欠陥による子宮破裂、術後癒着、不妊、その他様々な異常も増加している。帝切後子宮造影はこれらの原因解明と次回分娩方針を決定する重要な手段である。1964~1973年における108例の帝切後子宮造影を行い、帝切癒痕を調べたところ、17例(15.7%)に大変形が認められ、50例(46.3%)に小変形があり、変形例は計67例(62.0%)、正常例は37例(34.0%)であつた。不明例として、絹糸排出例、

膀胱隆起, 子宮腔欠損, 胎盤ポリープが1例づつ認められた。変形の大小の判定は Poidevin の基準に従い, 5 mm 以下の深さのある例を小とし, 6 mm 以上の例を大とした。大変形は更に嚢状膨隆, 突出, 瘻形成像に分け, 小変形は楔状突出, 辺縁不正, 狭窄, 陥凹, 弛緩拡張像に細分した。帝切癒痕の良否に関与する因子: 帝切後子宮造影までの期間では, 初期に大変形の出現率が高く, 1年後では低くなり, 小変形は一定している。帝切時子宮口開大度では, 開大度の少ないものに変形が多く, 帝切回数との関係では, 2回以上の例に大変形, 小変形共に多く, 正常例はなかった。帝切適応, 年齢, 経産回数, 貧血, 白血球数, 児体重の間には特別相関はなかった。従来側方像が重視されていたが, 前後像と側方像を比較すると, 33例中10例(30.3%)に不一致が見られるので, 側方像と共に前後像も併せとるべきである。帝切後の不正出血, 腰痛痛, 不妊例にそれぞれ癒痕変形を有する例が92.3%, 100%, 56.9%と高率に認められた。帝切後流産例の癒痕調査では, 変形有る例が78.6%と高率であった。前回帝切28例の子宮造影後の分娩調査では, 大変形例は経腔分娩なく, 2例が反復帝切, 小変形は3例が経腔分娩し, 3例が反復帝切, 正常例は1例が経腔分娩し, 6例が反復帝切, 膀胱隆起例は経腔分娩し, 子宮破裂は1例も認められなかった。

質問

五十嵐正雄(群馬大)

- 1) 子宮体部切開と頸部切開で癒痕の頻度に差があるか?
- 2) 帝切癒痕の出来た例で月経困難症を訴える頻度はどの位か?

答弁

高田久(飯山日赤)

- 1) 自院例はほとんど子宮下部横切開であるが, 他院帝切例の手術手技についてはほとんど不明であり, 従って古典的帝切との差ははつきりしない。
- 2) 月経困難症について特に調査はしていないが, 子宮腔癒着は108例中2.8%あり, 又腰痛, 下腹痛を訴えた例は7.1%, 不正出血は12%であった。

質問

八神喜昭(名市大・産婦)

- 1) 帝切後の流産例について子宮卵管造影施行時期は?
- 2) 子宮変形の形式と流産様式との関連は如何?

答弁 帝切後の流産率は15%であった。子宮造影は帝切後流産した症例でも希望すれば1~2周期後に実施した。流産の形式, 月数との関係については明らかではない。

8. 卵管形成手術における2, 3の試み

五十嵐正雄・中村 淳(群馬大産婦)

1) 卵管の子宮内移植術の成績はポリエチレン管使用により向上したが, 問題はポリ管の処理方法である。演者はその腹腔端を骨盤腹膜に縫合し, 腔側の断端を IUD に連絡し, 子宮内に保存し, 6カ月後に経腔的にこのポリエチレン管を除去するという新しい方法を考案し, 実施している。

2) 卵管采形成術: 自家製のポリエチレン製 hood または Mulligan の Fimbrial Prosthesis (Silastic) を使用し, 6カ月後に再開腹して hood を除去する方法を行っている。

3) 卵管の端々吻合術: これについて五十嵐の独自の方法は既に新潟で開かれた不妊学会関東連合地方部会で発表したが, その後の妊娠例などを報告する。

追加

鈴木秋悦(慶大)

1. 閉塞した膨大部の切除は好ましくない, さらに子宮卵管結合部をチューブを通さないという意見には全く賛成である。

2. 卵管溜水腫の場合, 単に, その部位を開窓しても, 実際に卵管粘膜の細胞の様子をみると変性像が強くなり, かりに疎通性が回復されても受精の環境ということではいろいろ問題があると思う。

追加

林基之(東邦大)

卵管間質部の形態は数種に分類され, 直線状の場合には, polyethylene 管が容易に入り得るが, もし屈曲が強い場合には, 無理をして入れるのはよくない。Shir-odkar のいうごとく, もし子宮角部の内腔が通過する場合には, むしろそのまま, さわらない方がよい。

9. Culdoscopy の一孔式手術法

○柴田直秀・林基之(東邦大・産婦)

Culdoscopy の二孔式手術法は, 器具は特別な工夫も要らぬ代り, 手技はかなりの練習を要し, 初心者が最初から手術に成功することは難しいようである。一孔式手術法は, 器具に開発の比重が大きいかかっているが, 操作そのものは, 視野中必ず鉗子先端が現れるので, 初心者でも手術はかなり容易となる。西独 Wolf 社のパルマー及びヤコビーの Laparoscope を用い, これで Culdoscopy の一孔式手術を行っている。その特徴, 二孔式手術との比較, 長短等についてまとめた。

国産の一孔式手術用の内視鏡は, おおむね膀胱鏡に酷似する形式を採るが, 本器は実にユニークなクランク型を採っている。手術そのものは二孔式の豪快な迫力には

欠けるが、丹念に反復して鉗子を操作すると、かなりの成果が期待出来る。二孔式手術に用いれば、実質的に二本の鉗子を操作出来、三孔式手術と同様の効果があげられる。初心者向きとしての一孔式手術法について述べたい。

質問

五十嵐 正雄(群馬)

新しくカルドスコーピーを始める人には 1 孔式と 2 孔式のどちらがよいか。

答弁

柴田 直秀(東邦大産婦)

費用がかからず、既に器材が完成された 2 孔式手術法にとりかかる方がよいと思う。2 孔式手術は手技こそ難しいが、これをマスターすると、一孔式の手術用内視鏡を使つて、三孔式の手術を二孔式で行える。現在実用に堪える 1 孔式手術器は本日紹介した Jacobs-Palmer's の手術用内視鏡か、専門的な用途になるが、ノースカロライナ大の Hulka が今度 Wolf 社(西独 \$ 800) から出すことになっているクリップ式結紮用内視鏡位のものである。

追加

林 基之(東邦大学)

Culdoscopy の Surgery を外来でやつてよいかどうか問題であるが、滅菌や麻酔の点からは手術室で行う必要がある。単なる観察は外来でよいが、Microsurgery となると手術室でやるべきである。

10. 経膈羊水採取法および直接羊水採取法

柴田 直秀(東邦大産婦)

染色体異常児の早期発見のために、羊水の安全な採取法は、それが流産を誘発したり、胎児を損傷したりしないで、勿論、母体や胎盤にも侵襲を与えずに確実にに行う事は最近、特に大きな要望となつている。

従来行われている経腹壁穿刺法も、好時期、好症例に於いて、相当に行われて成果をあげているが、腸管、胎盤、胎児の損傷を絶対に避けて施行するためには、超音波器具や、可成りの経験が要る。

1) 経膈羊水採取法は妊娠 4 ヶ月初期から確実に行う方法で、破水の危険性も少い上に、腸管の損傷は全く起らない。又、2) 直接羊水採取法は、時期によつて内視鏡を用いる例と用いない場合とがあるが、いずれも胎児を避けて、つば付きの針を直接子宮口より挿入採取し、抜去後子宮口から、ポリエチレンチューブを経て、特殊のパテを注入する。パテは羊水にふれると固まりその部位に付着する。糊とは違い重合熱も無いし、固くもならない。

質問

八 神 喜 昭(名市大産婦)

卵膜穿刺部位に対する薬剤塗布の場合、その薬剤の卵膜に対する影響は如何?

答弁

柴田 直秀(東邦大産婦)

私は、スクイブ社に頼んでステロイド(トリアムシロン)を抜いた基剤の Orabase のみの軟膏を種々の固さの配合で準備してもらつた。ケナログをそのまま使う場合、羊膜の破綻部からの微量な薬剤の融解によつて妊娠初期の胎児に影響がないだろうか。逆にこれに抗生剤を混ぜてみたら、積極的に治療法として使えないだろうか、考えてみた。共同研究者の尾沢は、Down 症候児であることが既に分つた胎児に、逆に胎内の羊水中に徐々に融解させた特種な治療薬で、出産までに正常にしてしまう、うまい治療法はないだろうかと真剣に相談している位である。妊娠初期に折角発見した異常児をそのまま、中絶という形で処理する方法を唯一とするだけでなく積極的治療法を羊水を介して補給し、健全な児として出産までの何ヶ月かを有効に使えないものか。私自身も考えている。

質問

矢内原啓太郎(神奈川)

1) 腹壁上から穿刺したとき、羊水栓塞の危険はないか

2) 穿刺後も妊娠を継続した生児を得た経験があるか

答弁

柴田 直秀(東邦大産婦)

1) この方法は失敗が多いのは事実であるが、公表される例は少い。羊水栓塞も起りうると思う。

2) 経腹壁法は大半の方が用いる方法であるが、私自身は、この方法は腸管、胎盤、胎児の損傷の危険が高いと考えているので行っていない。

特 別 講 演

鳥類の生活環と下垂体前葉細胞について

松 尾 信 一(信州大学畜産学科学者畜解剖)

鳥類の腺性下垂体には中間葉が存在しないで、いわゆる、前葉(Pars distalis)は cephalic lobe と caudal lobe の 2 葉に分れ、隆起部は 2 葉の背側境界部から突出して、正中隆起と接触している。神経葉が前葉と接触する caudal lobe の中に小形の細胞集団が存在することがあり、中間葉類似組織(Juxta-neural-portion)と呼ばれる。鳥類下垂体の cephalic lobe と caudal lobe は細胞構成も異なっており、caudal lobe は哺乳類前葉の細胞構成に類似しているが、cephalic lobe は哺乳類の前葉的と中間葉的の二重性格を含んでいるものと考えられる。

演者は鶏の下垂体前葉で、従来の acidophil, basophil, chromophobe の他に、cephalic lobe にだけ分布する細胞で、細胞質顆粒が酸性と塩基性の両方の色素で染る両染性(Amphophil)の細胞を発見し、V 細胞と

命名した。V細胞は七面鳥、アヒル、カモ、鷺鳥、ミヤマシトドにも存在することを確認した。哺乳類や爬虫類の前葉、中間葉と比較検討して、蛇類中間葉の細胞が鳥類下垂体のV細胞に類似していた。更に、Kleinholtz・Rahn (1939, 1940) が MSH 作用は鶏では cephalic lobe の方が caudal lobe よりも、はるかに強力であつたという報告も参考として、演者はV細胞は MSH (一部 ACTH 作用) 分泌に関係するのではなかろうかと推定した。一般には、哺乳類下垂体前葉の細胞型と分泌ホルモンの同定方法を公式的に鳥類の下垂体に応用した一連の報告が出されている。脊椎動物の進化の過程を考慮するとき、鳥類は哺乳類よりも爬虫類との比較に注目する必要がある。演者の観察した哺乳類の中間葉は basophil と chromophobe から構成され、他方、爬虫類中間葉では acidophil や amphophil で構成されているものもあつたので、MSH 分泌細胞を単純に basophil (哺乳類型) と決めてしまうことはできない。

演者はミヤマシトド (米国産) の周年の生活環について、下垂体前葉細胞と生理機能について調べた。従来の basophil が繁殖期に非常に増数、肥大して、GTH に関係することは再確認した。basophil は PAS-methyl bue 染色法で更に PAS-light red cell と PAS-deep red cell の2型あることを認めたが、それが直ちに FSH と LH 分泌細胞であるとの結論には達しなかつた。又繁殖最盛期には caudal lobe の acidophil が amphophilic に変化する事実も観察した。Refractory period も含めて、非繁殖期には前葉腺体全般が PAS 反応に弱く、basophil は小形化し、chromophobe に移行しているものが多い。産卵鶏の前葉には、従来から知られているように大型の basophil が多数存在していた。放卵刺激ホルモン (OIH) の放出のサイクルに注目して観察してみると、caudal lobe の acidophil が大型で、鮮かな染色性を示す時期、細胞質も核も萎縮状態を示す時期、両者の中間移行形等も認めた、即ち、acidophil が OIH 放出の機能相による変化を示すようである。

就巢鶏の下垂体の特徴は cephalic lobe に broody

bell (小形細胞) が出現することである (Payne 1943, Yasuda 1953)。演者は就巢鶏について、初期、中期、終期の下垂体前葉を観察し、broody cell が cephalic lobe と caudal lobe の境界部の cephalic lobe の組織の中に出現し、次第に cephalic lobe の中央部、更に最前端部へと波及して、cephalic lobe の腺体全部を構成する事実を認めた。Payne は鳥類の broody cell を哺乳類前葉の pregnancy cell と対比させている。演者は更に、就巢鶏の caudal lobe でも acidophil が小形化しているが数多く観察された。LTH (Prolactin) 分泌細胞については、哺乳類では carmine cell や ϵ 細胞 (acidophil の一種) や電顕では LTH cell 等が提唱されているが、鳥類と哺乳類とで、これらの細胞をどのように解釈したら宜しいのであろうか。

老鶏の下垂体前葉の特徴は、酸性色素に染る Holocrine 型のコロイド滴が多数存在し、細胞組織学的に cephalic lobe と caudal lobe の区分が不明瞭になることである。このコロイド滴は PAS 反応に強陽性を示す。去勢された鳥では、cephalic lobe と caudal lobe の両腺体がともに肥大し、大型の去勢細胞が多数出現する。去勢細胞 (肥大細胞) は隆起部にも出現し、下垂体門脈の拡張も認められた。ふ化後7年7ヵ月齢 (去勢はふ化後50日目に施行) の老去勢鶏 (♂) の前葉腺体は肥大したままの状態であり、腺体全域で老鶏と同種のコロイド滴が多数認められた。

鶏の下垂体前葉は甲状腺除去、塩化コバルト静注によつて、cephalic lobe にだけ大型の肥大細胞が出現する。見上 (1956) は副腎除去鶏の cephalic lobe に大型肥大細胞を観察している。これらの事実は、就巢の場合も含めて、鳥類の腺性下垂体では cephalic lobe は caudal lobe よりも鋭敏に反応する部位であるように考察した。

現今、内分泌学は著しく進展し、下垂体前葉→視床下部→大脳辺縁系と上位中枢の究明が行なわれているが、下垂体前葉細胞についても、重要問題が数多く残されている。

昭和 48 年度不妊学会北海道地方会

日 時 昭和 48 年 9 月 29 日 (土)

場 所 ムトウ器械店会議室

1. 睪丸欠損症

本 村 勝 昭 (北大泌尿器)

当教室過去 5 年間に潜伏睪丸として手術を行つた 77 例のうち、6 例は術側睪丸が発見されない monorchidism であり、更に 1 例は両側に睪丸を欠く anorchia であつた。

anorchia 症例

4 歳、頻回再発性尿感染と生来両側陰のう内容の欠除を主訴に来院。生後 6 カ月で VSD を指摘されている。現症：身体は發育良好で、外陰部も両側陰のう内に睪丸を触れない以外は正常。一般血液、生化学検査成績正常。総腎機能は正常範囲だが、IVP で右尿管の拡張を認め、排尿時撮影にて両側の refluxing megaloureter が証明された。両側停留睪丸の疑いで試験開腹。精管は左右共に存在し、かなり細い精管動静脈と共に鼠径管に入っているが、どちらも外鼠径輪近くで左側は精管の先端が線維状となつて終り、右側はその先に小豆大の構造を認めたのでこれを試切した。ついで睪丸の有無を内鼠径輪附近は直視下に、それより上部は指診にて腎茎部迄探索したが、遂に明かな睪丸組織は発見できなかった。右精管先端の構造物は組織学的に副睪丸組織のみであつた。

2. 札幌医科大学泌尿器科外来における男子不妊症の臨床統計的観察

○寺田雅生・青山竜生・熊本悦明
(札幌医科大学泌尿器科)

札幌医科大学泌尿器科外来を受診する不妊主訴患者は近年増加の傾向にある。われわれは、昭和 39 年より昭和 47 年末までの 9 年間に 539 例の不妊主訴患者を経験しているが、今回は、その臨床統計的観察を行うとともに、若干の追跡調査を試みたので、その結果について報告する。

3. 種雄牛の採精頻度が精液性状に及ぼす影響について

平 尾 和 義 (酪農学園大学)

人工授精に供用されている種雄牛のうち、比較的精液

性状の悪いもの 2 頭について、15~20 分間隔 5 回迄の連続採精 (部分涸渴試験) を実施、採精頻度が精液性状に如何なる影響を与えるか分析した。その結果を要約すると次の如くである。

(1) 精液量および精子数は射精回数とともに有意に減少し、特に精子数の減少は個体、各回の射精液ともその差は顕著であつた。

(2) 精子数と果糖、クエン酸、全窒素量とは正の相関があり、PH 値の高低とは負の相関がみられた。射精液の質によつて副生殖腺液の分泌割合が異なるものと考えられる。

(3) 精子奇形の出現率は正常範囲であつたが、各射精回数とも 1 次奇形は 2 次奇形よりも多く、精子数と 2 次奇形の増減は一致した。

(4) 精子生存率は射精回数 1~5 回迄に次第に改善され、精巣上体尾部の精子は短時間内におきかえられるものと推察され、個体によつては未熟精子の出現率が増加する傾向がみられた。

4. マウス精上皮 cycle の stage 発現頻度の推計学的検討 (予報)

宋 文恭・石川 恒・井上忠恕
(北大獣医学部)

千葉 敏 郎 (京大霊長類研)

stage の発現頻度は一般に個体および左右の精巣によつて著しい差を示すことはないといわれている。今回、この点について追試するとともに日内変動の有無について検討したのでこの一部を報告する。

50~60 日齢の DD 系マウス 30 匹を 6 群に分け 18 時から翌日の 14 時まで 4 時間々隔で殺処分し、精巣を摘出、HE 染色標本について ortavant の分類に従つて stage の発現頻度を求めた。

stage 1 から stage 7 までの発現頻度の累積和について、精巣の左右別、材料採取時刻別に回帰方程式を求め、回帰係数を比較した。

時刻により回帰係数は変動を示したが、左右の精巣に共通した一定の傾向は認められなかつた。左右別にして、時刻別の 6 コの回帰係数を比較したところ有意差を認めなかつたが ($P < 0.05$)、左精巣の回帰係数は右精巣

のそれより常に大であつた。その範囲は左精巣右精巣それぞれ11.83~13.00, 11.28~11.74であつた。

5. Cyclofenil (sexovid) の臨床効果に対する検討

○岡部泰樹・佐藤卓宏・金上宣夫
光部啓一・田中昭一(札幌医大産婦)

女性不妊の重要な原因の1つとして排卵障害によるものがかなりの割合を占め、いわゆる 卵巣機能不全の軽度のものまで含めると非常に高率であると考えられる。従来より、これら排卵障害に対してはホルモン療法が治療の主体をなして来たが、今回われわれは、Cyclofenil (sexovid) を用いる機会を得たのでその臨床効果に対する検討を試みた。

1) 対象および無排卵症の診断法：不妊を主訴として当教室不妊症センターを受診した婦人を対象とし、月経歴、基礎体温、頸管粘液、さらに倉智らの臓器鑑別法の変法を用いる事により診断を下した第1度無月経、無排卵周期症、散発排卵周期症および黄体機能不全症の4群に分けて検討を加えた。

2) 排卵誘発法：月経周期5日目より Cyclofenil 600 mg/日、5日間投与した。

3) 治験(排卵)成績：I) 第1度無月経12例の25周期に投与し、経過観察7周期を除いた18周期のうち13周期(72.2%)に排卵を認めた。II) 無排卵周期症11例の22周期に投与し、経過観察中の6周期を除いた16周期中13周期(81.2%)に排卵を認めた。尚、本症例のうち2例は妊娠した。III) 散発性排卵周期症7例の17周期に投与し、経過観察中の1周期を除いた16周期中12周期(75.0%)に排卵を認めた。IV) 黄体機能不全症18例の29周期に投与し、経過観察中の14周期を除いた全周期に排卵を認めた。本症例中1例妊娠した。

4) 検討および結論：黄体機能不全症は、無排卵症で

はないのでこの結果は当然であろうが、今回の治験では、その簡便さの故に臨床的に排卵および黄体機能の判定に最も利用されている基礎体温、精子誘引因子として妊娠に関与している頸管粘液所見について薬物投与前後の変化を検討したので報告する。

黄体機能不全症を除いた3群を集計すれば、30例の64周期に投与し、経過観察中の14周期を除いた50周期中38周期(76.0%)に排卵を認めた。尚、症例数については、30例中経過観察中の6例を除いた24例中18例(75.0%)に排卵を認めた。これら3群についても、薬物投与前後の基礎体温および頸管粘液所見の変化について検討を加えたので報告する。

6. 北大産科における頸管無力症の治療成績について

○中嶋けい子・有賀 敏・芳賀宏光
清水哲也・松田正二(北大産婦)

妊娠中期に流産をくり返す頸管無力症の治療法としては、弛緩している内子宮口附近を縫縮する Shirodkar 手術が有効であるが、昭和42年4月から昭和47年3月までの5年間に、北大産科で行った Shirodkar 手術の成績をまとめたので報告したい。

手術例は16例で、そのうち健児を得たのものは13例(81.3%)であつた。手術時期は妊娠3ヶ月1例、妊娠4~6ヶ月12例、妊娠7.8ヶ月3例で、分娩時期は10ヶ月満期産11例、10ヵ月(38週)早産1例、9ヶ月(33週)1例で、3例は手術後数日以内に流産した。

特別講演

男性不妊症の診断と治療

石 神 襄 次(神戸医大泌尿器)

社団法人 日 本 不 妊 学 会

通常総会議事録 (48 年度第 2 回)

(総会、理事会および評議員会決議事項)

日 時 昭和 48 年 10 月 26 日(金)午後 1 時～午後 1 時 30 分

場 所 愛 知 県 勤 労 会 館

開会当時の会員数 2,100 名

本日の出席会員数 1,147名(含委任状 636)

議事経過およびその結果

渡辺会長の開会の辞、長谷川理事長の挨拶にはじまり、引続き長谷川理事長は「本日の出席会員数は委任状を含め、1,147名であり、定款第28条に規定する定足数を充足し、本通常総会は成立した」旨発言、定款第26条にもとづき長谷川理事長が議長となるべきであるが運営上、渡辺会長に議長代行を依頼する件を全員承認の上、議事録署名人、野嶽幸雄理事、林基之理事を選出、つぎの通り議案を順次討議した。

議 事

(第1号議案、第2号議案は48年度第1回通常総会で承認の上部省に申請済であるが、報告するむね、渡辺議長代理より発言あり)。

第1号議案 昭和47年度事業報告および収支決算に関する件(定款第27条)

渡辺会長(会計理事)から、昭和47年度事業報告および収支決算に関する書類、財産目録および貸借対照表(別紙)が提示され、この決算、財産目録および貸借対照表は去る5月2日、篠田紘、石川正臣、落合京一郎の3監事によつて厳正な監査を経たものであることを報告した後各書類につき説明あり。

特に事業費収支については国際会議の残務整理のため770万円を預り、プロシーディングの代金として一部を支払つたものである旨説明。二、三の質問ありたも満場一致で承認を得た。

第2号議案 昭和48年度事業計画案および収支予算に関する資料(別紙)説明があり事業費支出(名簿作製等)討議の上満場一致にて承認された。

第3号議案 会費値上げの件(定款第8条)

5年前に決定されたままの会費であるから、諸物価値上りの為値上げはやむを得ない点は全員承認。

従来の会費より、1,000円または1,500円増で(年額3,500円または4,000円)会費値上の資料を作製の上臨時総会に計ることを議決した。

なお、会費値上にともない定款改正が必要であるが、今後のことを考慮して会費の額は定款から除いて細則に入れたらどうかとの意見が出され、法的の面から検討することにした。

会費値上が決定すれば、購読料同額値上げすることも承認された。

第4号議案 次期総会、学術講演会の開催地について(定款第5条)

49年度学術講演総会

1. 会 長 黒 田 恭 一 教授
金沢大学医学部泌尿器科
2. 会 期 昭和49年10月11日(金)12日(土)
役員会10月10日(木)
3. 会 場 金沢市観光会館

上記決定 黒田教授より御挨拶あり。

第5号議案 次々期総会学術講演会の開催地について(定款第5条)

東北支部に決定(50年度)

会長は後日支部にて決定し承認を求めること。

第6号議案 役員改選の件(定款第13条)。

会長が理事長を兼ねる形はとれるかという意見が出され種々討議されたが、法的な面からの検討を必要とするので将来の問題とすることに決定。

報告事項

1. 国際会議の残務整理の報告が行われた。

プロシーディングは900頁位で値段は60ドル内外になり、12月末か来年1月頃発行になる予定。エクセプタ・メディカであつかっているむね報告あり。

1. 名簿(会員名簿)48年10月に一部作製したが、変更、増員もあるため、49年1月1日発行19巻1号に全会員を掲載し発送する予定である。

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

昭和48年10月30日

(社) 日本不妊学会48年度第2回通常総会

議 長 長 谷 川 敏 雄

議 長 代 行 渡 辺 金 三 郎

議事録署名人 野 嶽 幸 雄

〃 林 基 之

(社) 日本不妊学会47年度収支決算書

自昭和47年 4 月 1 日 至昭和48年 3 月31日

収入の部		支出の部		(単位円)
項 目	決 算 額	項 目	決 算 額	
賛 助 会 員 会 費	750,000	事 業 費	8,107,973	
会 費	4,200,900	事 務 費	4,689,626	
広 告 費	489,400	引 当 繰 入 支 出	1,500,000	
利 子	168,825	翌 年 度 繰 越 金	5,418,326	
雑 収 入	1,519,780			
事 業 費 収 入	7,700,000			
前年度よりの繰越金	4,887,020			
合 計	19,715,925	合 計	19,715,925	

収入の部説明

事業費収入	第7回国際不妊学会の論文集および会議記録集製作費用として預り分	
雑収入	第7回国際不妊学会(日本語抄録集代金その他)	1,100,000円
	そ の 他	419,780円

他の項目は従来通り

支出の部の説明

事業費	上記国際会議記録集作製代金一部含まれている。
引出繰入支出	建設基金、退職積立金

(社) 日本不妊学会 48 年度収支予算

自昭和48年 4 月 1 日 至昭和49年 3 月31日

収入の部		支出の部		(単位円)
項 目	予 算 額	項 目	予 算 額	
賛 助 会 員 会 費	800,000	事 業 費	6,110,000	
会 費	4,685,000	事 務 費	4,941,200	
広 告 費	600,000	引 当 繰 入 支 出	1,500,000	
利 子	550,000	予 備 費	661,126	
雑 収 入	1,000,000			
購 読 料	159,000			
前年度よりの繰越金	5,418,326			
合 計	13,212,326	合 計	13,212,326	

収入の部

購読料	会員外の雑誌希望者代金
他の項目は従来通り	

支出の部

全項目	従来通り
-----	------

昭和 49 年 1 月 31 日

会 員 各 位 殿

(社) 日 本 不 妊 学 会

理事長 長 谷 川 敏 雄

臨 時 (通 信) 総 会

去る昭和48年10月26日の総会(名古屋)において「昭和49年度は1,000円ないし1,500円程度の会費値上げが必要と思われるが、至急に予算案を作製し、48年度決算見込みとともに通信により賛否を問うべきである」旨の決定がなされました。これに基づき下記議案を提案し、これについての資料ならびに説明書をお送りしますのでよろしく御審議の上3月31日までに同封の葉書にて賛否を御通知下さる様お願い致します。

御返事のない場合は御承認を得ましたものとさせていただきます。

なお、御不審の点がありましたら、事務局まで御連絡下さい。

議 題

I. 昭和48年度決算に関する件(資料I)

II. 昭和49年度予算に関する件(資料II)

III. 会費値上げに関する件

(案) 昭和49年度より会費を1,500円値上げし、年4,000円とする。なお会員以外の雑誌購読料もこれに準じて1,500円値上げする。

IV. 定款および施行細則一部変更の件

会費値上げが承認された場合は、これに伴い定款および施行細則の一部を次の如く変更する。

(案) 定款第8条 1. 正会員年額 4,000円(旧・正会員年額2,500円)
施行細則第16条購読料(年額) 4,500円(旧・購読料(年額)3,000円)

議 案 説 明 書

I. 昭和48年度収支決算書(見込)について——資料I

昭和48年12月31日までの決算に基づいた年度末決算の見込である。

収入 (1) 賛助会費の増収は過年度会費(46年、47年)の納入による。

(2) 会費収入の内訳で48年度会費の徴収率は約60%であるが、会費徴収事務の本部化に伴い、まず過年度会費の徴収に努力した結果全体として予算より増収になっている。

(3) 繰越金が多額であるのは前総会で御説明した如く、47年度において国際不妊学会よりの繰入れ金があつたためである。(47年度繰入れ金は約880万円であるが国際学会論文集作製代として約435万円の支出があり、結局約445万円が日本不妊学会の会計に繰入れられた形となっている)

支出 (1) 事業費支出の減は主として会誌に組込んで発行予定であつた名簿の作製が予想以上に費用がかかるため一時中止していることによる。

(2) 事務費支出の増は主として、法人化に伴う印刷・通信費(総会通知、委任状、議案書等)の増および会費徴収事務を本部に切替えるための臨時人件費(アルバイト)の増が予想以上であつたことによる。

(3) 結局支出総額は予算より約11万円減で、収入の約178万円増と合わせて翌年度繰越金は予算

に対し大幅な増となっている。しかしながら47年度における臨時的な国際不妊学会よりの繰入れ金(実質約445万円)を除いて考えれば、48年度の収入総額は約1,054万円、支出総額(翌年度繰越金を除く)は約1,244万円で、既に190万円の赤字決算となるわけである。

II. 昭和49年度収支予算案について——資料Ⅱ

会費1,000円の値上げではどうしても赤字予算とならざるを得ないので1,500円の値上げを前提とした予算案を提示した。

- 収入 (1) 賛助会費の値上げは現状ではなかなか困難であるので会員数を増すため数社に交渉中であるがなお確約が得られていない。
- (2) 会費収入で49年度分の徴収率65%としてあるのは会費徴収本部化が昨年度途中から発足してなおその成果を十分に予測し得ないためほぼ例年通りとしたのであるが、本年度中には徴収事務を軌道にのせ少なくとも80%程度には達するよう努力する。
- (3) 購読料も会費に準じ1,500円の値上げとした。
- 支出 (1) 事業費支出は48年度には名簿発行および国際学会残務整理のため100万円を計上したが、残務整理はほぼ終り、名簿発行は現在の財政状態では到底不可能であるので当分延期とし、予算を計上しなかった。
- (2) 総会補助金は前回総会にて60万円程度に上げることが要望されたが、止むを得ず本年度は50万円に止めた。
- (3) 従来総会関係の印刷通信費は事務費に含めていたが、今年度から新たな項目として事業費に計上した。
- (4) 支部運営費は従来会費徴収事務費として各支部に返還されていたものであるが、徴収事務本部化に伴ない運営費として支部に支給されることになったので項目名を改めて事務費より事業費に振替えた。
- (5) 委員会経費は昨年度運用されなかったが、本年度は法人化後はじめての役員改選の時期に当り幹事会その他が数回開かれる予定であるので10万円を計上した。
- (5) 給与手当は事務員3名につき月額22万円(昨年度の10%増)×20カ月(ボーナスおよび超勤手当を含む)+アルバイト手当10万円として算出した。
- (7) 印刷費、通信費の増加がどの位になるかは予測が困難であるが、一応48年度決算に対し印刷費約3割、通信費約5割の増とした。
- (8) 以上の如き経常費支出予想より、今年度は止むを得ず事務所建設積立金を0とし、退職積立金を30万円に減額した。

III. 会費値上げの件について

資料Ⅱに見る如く、会費1,500円の値上げによっても今年度予算はかなり無理な点が多く、特に総会補助費の増額が不十分なこと、事務員給与が僅か10%増に止まること、退職積立金を減額せざるを得ないこと、事務所建設積立金を計上出来ないこと、なおかつ翌年度繰越金(年度当初の運営金)が僅かに66万円であること等は今後に大きな問題を残す可能性がある。最近の物価上昇の傾向がつづけば明年度再び値上げが必要となるおそれもありむしろこの際2,000円以上の値上げを計るべきかも知れないが、会費徴収率の向上、賛助会員の増加、広告料の値上げ、諸経費の節約に極力努めることにより何とか数年間はこの線を維持したいと思うので、是非とも今回の会費値上げの件を御承認いただきたい。

資料 I.

48 年度収支決算書 (見込)

自昭和48年4月1日 至昭和49年3月31日

収入の部

(単位円)

項 目	決 算 額	昭和48年度 予 算 額	増 額	摘 要
賛 助 会 員 会 費	1,050,000	800,000	250,000	下記 1
会 費	5,400,000	4,685,000	715,000	" 2
広 告 費	425,600	600,000	△ 174,400	雑誌
利 子	952,620	550,000	402,620	定期, 通知
雑 収 入	1,080,183	1,000,000	80,183	下記 3
購 読 料	106,800	159,000	△ 52,200	雑誌社あつかい分
前年度より繰越金	5,977,456	5,418,326	559,130	
合 計	14,992,659	13,212,326	1,780,333	

1) 賛助会員会費

昭和48年度 1,050,000円

(塩野義, 山之内, 協和醸酵, 日本シェリング, 三共, 第一製薬, 科薬抗生物質) 1口, (大日本, 大塚, 帝国臓器) 1/2口

昭和46,47年度 エーザイ 200,000円

2) 会費収入内訳

昭和48年度会費 3,095,000円 (1,238人分約62%)

過年度会費 2,125,000円 (850人分)

次年度会費 180,000円 (72人分)

3) 雑収入の内訳

(1) 超過頁の自己負担 483,030円

(2) 特別掲載全額負担金 556,053円

(3) 雑誌売却代, その他 41,100円

支出の部

(単位円)

項 目	決 算 額	昭昭48年度 予 算 額	増 減△	摘 要
I 事 業 費	5,397,584	6,110,000	△ 712,416	
事 業 費 支 出	769,707	1,000,000	△ 230,293	名簿作製代および国際会議残 務整理費用
総 会 補 助 費	300,000	300,000	0	
雑 誌 発 行 費	4,227,877	4,640,000	△ 412,123	18 : 2号 ~ 19 : 1号
{ 印 刷 費	3,659,692	4,000,000	△ 340,308	
{ 発 送 費	493,185	560,000	△ 66,815	
{ 編 集 費	75,000	80,000	△ 5,000	
IFFS 国際不妊学会連盟会費	100,000	100,000	0	
委 員 会 経 費	0	70,000	△ 70,000	
II 事 務 費	5,545,516	4,941,200	604,316	
会 費 徴 収 事 務 費	443,600	479,200	△ 35,600	支部返還金
給 与 お よ び 手 当	4,028,380	3,500,000	528,380	全地区の会費徴収を初めて行 った為アルバイト料一部含む
福 利 厚 生 費	70,300	60,000	10,300	
旅 費 交 通 費	405,625	400,000	5,625	
印 刷 費	147,800	100,000	47,800	} 一般事務用および総会委任状 文書を含む
通 信 費	122,090	80,000	42,090	
消 耗 品 費	152,053	80,000	72,053	
修 繕 費	42,240	70,000	△ 27,760	
公 租 公 課	8,100	2,000	6,100	
雑 費	29,520	20,000	9,520	
器 具 備 品 費	0	30,000	△ 30,000	
会 議 費	25,808	50,000	△ 24,192	
会 計 指 導 費	70,000	70,000	0	
III 引 当 繰 入 支 出	1,500,000	1,500,000	0	
建 設 基 金 積 立	1,000,000	1,000,000	0	
退 職 金 積 立	500,000	500,000	0	
IV 翌 年 度 繰 越 金	2,549,559	661,126	1,888,433	
合 計	14,992,659	13,212,326	1,780,333	

資料Ⅱ

昭和49年度収支予算書(案)

自昭和49年4月1日 至昭和50年3月31日

収入の部

(単位円)

項 目	昭和49年度 予 算 額	昭和48年度 予 算 額	増 減△	摘 要
賛 助 会 員 会 費	900,000	800,000	100,000	下記 1
会 費	7,010,000	4,685,000	2,325,000	" 2
広 告 費	600,000	600,000	0	" 3
利 子	1,000,000	550,000	450,000	定期, 通知
雑 収 入	1,300,000	1,000,000	300,000	雑誌, 特別掲載, 別刷代, 他
購 読 料	256,500	159,000	97,500	下記 4
前年度よりの繰越金	2,549,559	5,418,326	△ 2,868,767	
合 計	13,616,059	13,212,326	403,733	

収入の内訳

1) 賛助会員会費

昭和49年度会費 100,000円×7社=700,000円

50,000円×4社=200,000円

(山之内, 三共, 日本シェーリング, 塩野義, 第一製薬, 協和醗酵, 科薬抗生物質研究所) 1口
(帝国臓器, 大日本, 大塚, エーザイ) 1/2口

2) 会 費

昭和49年度分 4,000円×1,440人=5,760,000円(徴収率約65%)

過年度分 2,500円×500人=1,250,000円

3) 広告料 150,000円×4回=600,000円

4) 購読料 4,500円×57=256,500円

支出の部

(単位円)

項 目	予 算 額	昭和48年度 予 算 額	増 減△	48年度決算見込
I 事業費	7,078,000	6,110,000	968,000	5,397,584
事業費支出	0	1,000,000	△ 1,000,000	769,707
総会補助金	500,000	300,000	200,000	300,000
総会諸経費	240,000	0	240,000	0
{ 印刷費	140,000	0	140,000	0
{ 通信費	100,000	0	100,000	0
雑誌発行費	5,750,000	4,640,000	1,110,000	4,227,877
{ 印刷費	4,900,000	4,000,000	900,000	3,659,692
{ 発送費	750,000	560,000	190,000	493,185
{ 編集費	100,000	80,000	20,000	75,000
IFFS				
国際不妊学会連盟会費	100,000	100,000	0	100,000
支部運営費	388,000	0	388,000	0
委員会経費	100,000	70,000	30,000	0
II 事務費	5,562,000	4,941,200	620,800	5,545,516
会費徴収事務費	0	479,200	△ 479,200	443,600
給与手当	4,500,000	3,500,000	1,000,000	4,028,380
福利厚生費	80,000	60,000	20,000	70,300
旅費交通費	450,000	400,000	50,000	405,625
印刷費	60,000	100,000	△ 40,000	147,800
通信費	80,000	80,000	0	122,090
消耗品費	150,000	80,000	70,000	152,053
修繕費	50,000	70,000	△ 20,000	42,240
雑費	30,000	20,000	10,000	29,520
器具備品費	30,000	30,000	0	0
会計指導費	100,000	70,000	30,000	70,000
会議費	30,000	50,000	△ 20,000	25,808
公租公課	2,000	2,000	0	8,100
III 引当繰入支出	300,000	1,500,000	△ 1,200,000	1,500,000
建設基金積立	0	1,000,000	△ 1,000,000	1,000,000
退職金積立	300,000	500,000	△ 200,000	500,000
予備費	676,059	661,126	14,933	2,549,559
合 計	13,616,059	13,212,326	403,733	14,992,659

投 稿 規 定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、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: 人工妊娠中絶と妊娠性, 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 晴(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)。

日本不妊学会雑誌 19 卷 1 号

昭和 48 年 12 月 25 日 印 刷

昭和 49 年 1 月 1 日 発 行

編 集 兼 芦 原 慶 子
発 行 者

印 刷 者 中 村 清 雄
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 3581

振替口座番号 東京 93207